



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Suivi à long terme de la fonction de reproduction des femmes  
 survivantes de cancer au sein de l'observatoire de la fertilité de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 2 juillet à 18h  
au Pôle Formation

**Par Anne Lormier-Collet**

---

**JURY**

**Président :**  
**Monsieur le Professeur Didier Dewailly**

**Asseseurs:**  
**Monsieur le Professeur Raymond Glantenet**  
**Madame le Docteur Christine Decanter**  
**Madame le Docteur Sophie Catteau-Jonard**

**Directeur de Thèse :**  
**Madame le Docteur Aude Bruyneel**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AMH	Hormone anti-müllérienne
RH+	Récepteurs hormonaux positifs
RH-	Récepteurs hormonaux négatifs
AMP	Assistance médicale à la procréation
CHRU	Centre Hospitalier Régional et Universitaire
FCS	Fausse couche spontanée
IVG	Interruption volontaire de grossesse
IMG	Interruption médicale de grossesse
GEU	Grossesse extra-utérine
SA	Semaines d'aménorrhée
FIV	Fécondation in vitro
FSH	Follicle-stimulating hormon
LH	Luteinizing hormon
E2	Œstradiol
IOP	Insuffisance ovarienne prématurée
LH	Lymphome malin de Hodgkin
LNH	Lymphome malin non Hodgkinien

## Table des matières

<b>Résumé</b> .....	<b>1</b>
<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
1. Epidémiologie des cancers du sein et des lymphomes .....	5
2. Ovariotoxicité de la chimiothérapie .....	5
3. Rappels sur l'hormone anti-mullérienne .....	7
<b>Matériels et méthodes</b> .....	<b>9</b>
1. Observatoire de la fertilité .....	9
2. Type d'étude et population .....	10
3. Questionnaire et recueil de données cliniques et biologiques .....	12
4. Consentement .....	13
5. Statistiques .....	13
<b>Résultats</b> .....	<b>14</b>
1. Population d'étude .....	14
2. Dynamique du retour des premiers cycles après la chimiothérapie .....	15
3. Description des cycles et des symptômes associés au moment de l'étude, soit à une moyenne de 4,3 ans de la fin de la chimiothérapie .....	17
4. Description des symptômes de carence oestrogénique au moment de l'étude soit à une moyenne de 4,3 ans de la fin de la chimiothérapie .....	18
5. Données biologiques .....	19
6. Fertilité .....	21
6.1. Délai d'obtention des grossesses .....	21
1. Cancer du sein .....	21
2. Lymphome traité par protocole fort .....	21
3. Lymphome traité par protocole faible .....	21
6.2. Taux de grossesse .....	22
6.3. AMH et grossesse .....	22
6.4. Issues des grossesses .....	24
6.5. Description des enfants nés .....	26
7. Préservation .....	27
8. Intérêt du suivi dans l'observatoire ressenti par les patientes de l'étude .....	27
<b>Discussion</b> .....	<b>28</b>
1. Population d'étude .....	28
2. Toxicité ovarienne et chimiothérapie .....	29
2.1. Retour des cycles et chimiothérapie .....	29
2.2. Facteurs prédictifs de fertilité ultérieure après chimiothérapie .....	31
2.3. AMH : marqueur de fertilité des femmes survivantes de cancer ? .....	33
2.4. Grossesse après chimiothérapie .....	35
3. Délai d'obtention des grossesses .....	35
4. Issues des grossesses .....	37

---

5. Description des enfants nés .....	39
6. Impact et conséquences pratiques sur le suivi des femmes dans l'observatoire de la fertilité.....	40
6.1. Question de la préservation .....	40
6.2. Abord sociologique de l'intérêt trouvé par les femmes du suivi dans le cadre de l'observatoire de la fertilité .....	41
1. Préservation de la fertilité ou de la féminité ?.....	41
2. Espoir dans l'avenir .....	42
3. Soutien et écoute .....	42
4. Altruisme et intérêt scientifique .....	43
7. Forces et limites de l'étude.....	44
7.1. Forces de l'étude .....	44
7.2. Limites de l'étude .....	44
<b>Conclusion.....</b>	<b>45</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>47</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>55</b>
Annexe 1 – Questionnaire.....	56
Annexe 2 – Synthèse des résultats.....	64
Annexe 3 – Intérêt du suivi dans l'observatoire ressenti par les patientes de l'étude.....	65
Annexe 4 – Forces et limites de l'étude .....	72

## RESUME

**Contexte** : De nombreux protocoles de chimiothérapie sont gonadotoxiques. Ils ont pour conséquence une diminution de la réserve ovarienne plus ou moins importante en fonction de différents paramètres. Le sujet de la fertilité de l'après cancer est devenu un critère essentiel de qualité de vie de ces patientes survivantes grâce à l'amélioration des thérapeutiques.

**Objectif** : Le but est d'étudier d'un point de vue clinique la fertilité des femmes survivantes de cancer du sein ou de lymphomes traités soit par protocole fort (avec agents alkylants) soit par protocole faible.

**Matériels et méthodes** : Etude longitudinale, prospective monocentrique avec recueil de données sous forme de questionnaire et suivi de l'AMH après chimiothérapie de 112 patientes, à plus de 2 ans de la fin de leur chimiothérapie, suivies au sein de l'observatoire de la fertilité du CHRU de Lille entre 2000 et 2012.

**Résultats** : On observait un retour des cycles à moins de 6 mois de la fin de la chimiothérapie pour 70% des patientes avec cancer du sein, pour 57.1% de celles avec lymphome traité par protocole fort, et pour 82.1% de celles avec lymphome traité par protocole faible. A plus de 12 mois, 10.7% des patientes traitées par protocole fort ne retrouvaient toujours pas de cycles. Le délai d'obtention de la première grossesse après traitement était de moins de 6 mois pour 89% des patientes avec cancer du sein, de 95% pour celles traitées par protocole fort, et de 50% pour celles traitées par protocole faible. Le taux d'AMH restait indosable ( $\leq 3$  pmol/L) à +24 mois de la fin du traitement pour 5% des patientes avec cancer du sein, 46% de celles traitées par protocole fort et 9% de celles traitées par protocole faible. 38% des grossesses de femmes traitées par protocole fort survenaient avec un taux d'AMH indosable. Les taux de grossesse étaient de 80% pour les patientes avec lymphome et de 82% pour celles avec cancer du sein. Les taux de FCS lors des premières grossesses étaient de 71% pour les femmes avec cancer du sein, de

29% pour celles traitées par protocole fort et de 25% pour celles traitées par protocole faible.

**Conclusion** : Notre étude préliminaire apporte une vue d'ensemble de la fertilité après cancer mettant en évidence des taux de grossesses spontanées élevés et ce malgré parfois des taux d'AMH indosables. Nos résultats vont permettre d'améliorer l'information délivrée aux patientes consultant à l'observatoire sur leur chance de grossesse mais aussi d'ajuster nos stratégies de préservation de la fertilité.

## INTRODUCTION

Grâce aux progrès thérapeutiques durant ces dernières années, une amélioration du pronostic des femmes atteintes de cancer peut être observée. Le sujet de la fertilité de l'après cancer est donc devenu un critère essentiel de qualité de vie de ces patientes survivantes. En effet, le taux de survie à 5 ans est de 86.1% après cancer du sein, de 81% après lymphome de Hodgkin et de 60% après lymphome non Hodgkinien. De plus, depuis la parution du décret de 2006, en France, toute personne peut bénéficier du recueil et de la conservation de ses gamètes lorsque sa fertilité risque d'être altérée.

Il est dorénavant connu que bon nombre de protocoles de chimiothérapie afin de traiter ces pathologies sont gonadotoxiques. Ils ont pour conséquence une diminution de la réserve ovarienne plus ou moins importante en fonction du type de molécules utilisées, de la dose totale reçue, de l'âge de la patiente ainsi que de l'état de sa réserve ovarienne avant traitement.

Cependant, la littérature est pauvre en ce qui concerne la fonction de reproduction de ces femmes. Des études se sont intéressées au retour des cycles, à la survenue ou non d'une insuffisance ovarienne prématurée, avec des définitions souvent très variables, ainsi qu'à la cinétique de l'hormone anti-müllérienne avant, pendant et après traitement. En revanche, rares sont celles qui ont étudié les chances et les facteurs prédictifs de grossesse après la maladie chez ces patientes.

Notre étude est une des premières à avoir travaillé de manière détaillée sur la fertilité après chimiothérapie pour cancer du sein ou lymphome en se basant sur des critères cliniques comme les délais de conception, les taux de grossesse et leurs issues.

En effet, il est nécessaire de recueillir d'avantage de connaissances à ce sujet afin d'améliorer la qualité de l'information délivrée aux femmes traitées pour cancer, sur la toxicité des protocoles et leurs conséquences sur leurs chances de grossesse ainsi que sur les possibilités de préservation. De plus, ces nouvelles données nous permettront de mieux accompagner ces patientes dans leur désir de grossesse et de mieux les conseiller sur leur contraception quand nécessaire.

Le suivi au sein de l'observatoire de Lille proposé de manière systématique aux femmes atteintes de cancer, nous a permis de réaliser une étude prospective avec



des données biologiques et cliniques, solides et détaillées afin de connaître plus précisément le devenir reproductif de ces patientes et ainsi d'affiner nos stratégies de préservation de la fertilité.

## 1. Epidémiologie des cancers du sein et des lymphomes

Le cancer du sein représente la pathologie maligne la plus fréquente des femmes âgées de moins de 40 ans, soit à lui seul, un tiers des cancers touchant les patientes en âge de procréer. 48 763 patientes en 2012 en France ont été touchées dont 7% ont moins de 40 ans. L'incidence augmente très rapidement entre 25 et 50 ans jusqu'à atteindre un pic chez les femmes de 60-69 ans. Le taux de survie à 5 ans est le plus important d'Europe estimé à 86.1%(1). On estime que 70 % des patientes de moins de 45 ans prises en charge pour un cancer du sein souhaiteraient un enfant après la fin de leur traitement (2).

En ce qui concerne le nombre de nouveaux cas d'hémopathie maligne en France en 2012, il a été estimé à 35 000 (19 400 chez l'homme et 15 600 chez la femme). Plus de deux tiers des cas sont des hémopathies lymphoïdes : lymphomes de Hodgkin (LH) et lymphomes non hodgkiniens (LNH). Le taux de survie à 5 ans est de 81% pour les LH et de 60% pour les LNH (3). Pour les LH, l'incidence est bimodale, avec un pic à 15-44 ans et 65-74 ans. Pour les LNH, l'incidence est élevée à 0-14 ans et à 75-99 ans (4).

## 2. Ovariotoxicité de la chimiothérapie

Les mécanismes de toxicité chimio-induite sont à ce jour mal connus, il en résulte ainsi plusieurs hypothèses.

Premièrement, il existerait une toxicité directe sur les follicules primordiaux par action directe de l'agent de chimiothérapie sur l'ovocyte ou par action indirecte sur les cellules somatiques qui induirait une mort ovocytaire (5). Oktem et al. (6) ont conforté cette hypothèse dans leur étude réalisée in vivo où des fragments d'ovaires humains ont été xénogreffés chez des souris. Une injection de cyclophosphamide (agent alkylant) a ensuite été administrée. Dès 12h après l'injection, ils retrouvaient une atrésie des follicules primordiaux et des follicules en croissance. A 48h, ils observaient une réduction du volume folliculaire de 93%.

Deuxièmement, le tissu de soutien ovarien pourrait être endommagé par les molécules de chimiothérapie entraînant des lésions vasculaires et une fibrose ovarienne corticale (7).

Enfin l'hypothèse du « burn-out folliculaire » a été émise. La baisse du nombre de follicules en croissance sous l'effet de la chimiothérapie induirait une baisse de la sécrétion de l'hormone anti-mullérienne (AMH) qui a pour rôle majeur d'inhiber le recrutement folliculaire initial. La conséquence serait donc un recrutement excessif des follicules primordiaux et donc une baisse de la réserve ovarienne (8).

En ce qui concerne la toxicité ovarienne des protocoles de chimiothérapie utilisés dans les traitements des lymphomes de type LH et LNH et des cancers du sein, elle est dorénavant bien connue et décrite. Tout d'abord, la plupart de ces protocoles induisent rapidement une aménorrhée temporaire durant toute la durée du traitement par destruction des follicules en croissance (9). Puis à distance de la chimiothérapie, on peut observer une altération précoce de la réserve ovarienne et pour certaines patientes une insuffisance ovarienne prématurée (10). Ces effets sont dépendants de facteurs identifiés tel que la dose totale reçue, le choix de la/les molécule(s) de chimiothérapie utilisée(s), l'âge de la patiente au moment du début du traitement et enfin la réserve ovarienne préalable à la première cure (11). Il a été décrit à plusieurs reprises un classement des molécules de chimiothérapie en fonction de leur gonadotoxicité situant les agents alkylants tel que le cyclophosphamide comme molécule à haut risque de toxicité ovarienne (tableau 1) (12).

Haut risque de toxicité ovarienne	Risque modéré de toxicité ovarienne	Faible risque de toxicité ovarienne
Busulfan	Doxorubicine	Vincristine
Chlorambucil	Carboplatine	Methotrexate
Cyclophosphamide	Cisplatine	Bleomycine
Ifosfamide		5-Fluorouracile
Thiotepa		Etoposide
Melphalan		Actinomycine
Dacarbazine		
Procarbazine		
Chlormethine		

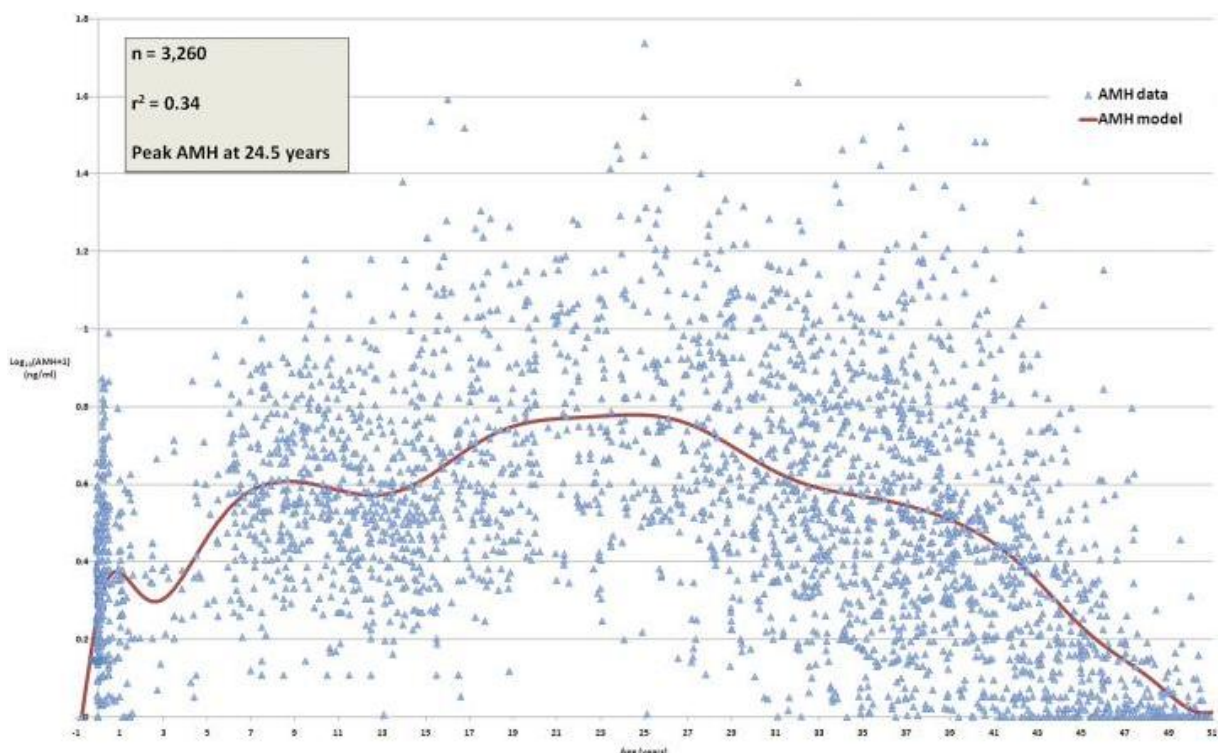
**Tableau 1** : toxicité ovarienne des agents de chimiothérapie (13).

### 3. Rappels sur l'hormone anti-mullérienne

L'AMH est une glycoprotéine homodimérique de la famille des TGF- $\beta$  (facteurs de croissance) (14). Elle est codée par un gène situé sur le chromosome 19. Son rôle dans la différenciation sexuelle masculine est bien connu. Elle est sécrétée par les cellules de Sertoli des testicules et permet la régression des canaux de Müller (15). Chez la femme l'AMH est produite par les cellules de la granulosa des follicules ovariens, durant toute la folliculogénèse, soit du follicule primaire jusqu'au stade de follicule antral de moins de 10 mm (16-18). Cependant il a été montré que les follicules en atrophie ne sécrètent plus d'AMH (19). Un de ses principaux rôles est d'inhiber le recrutement folliculaire initial dans le but de prévenir l'épuisement prématuré des follicules primordiaux (17).

L'AMH est considérée à ce jour comme le meilleur marqueur biologique de la réserve ovarienne. Son dosage est utilisé en assistance médicale à la procréation (AMP) comme facteur prédictif de la réponse à la stimulation ovarienne pour la fécondation in vitro (FIV) et donc de chances de grossesse en FIV (20). Il reflète le nombre de follicules antraux et pré antraux en croissance (21).

Kelsey et al.(22) ont réalisé le premier modèle mathématique de l'évolution de l'AMH chez 3260 femmes saines de la naissance à la ménopause. Ils montrent que le taux d'AMH atteint sa concentration maximale autour de 24.5 ans, pour ensuite décliner progressivement jusqu'à la ménopause, autour de 50 ans (figure 1). Ils suggèrent que l'âge est un facteur responsable de la variation du taux dans environ 1/3 des cas. D'autres études ont identifié des facteurs pouvant induire également des variations du taux d'AMH chez les femmes tel que le tabac (23), le BMI (23,24), la contraception oestro-progestative (25), l'origine ethnique (26) ainsi que des variabilités individuelles et menstruelles (27).



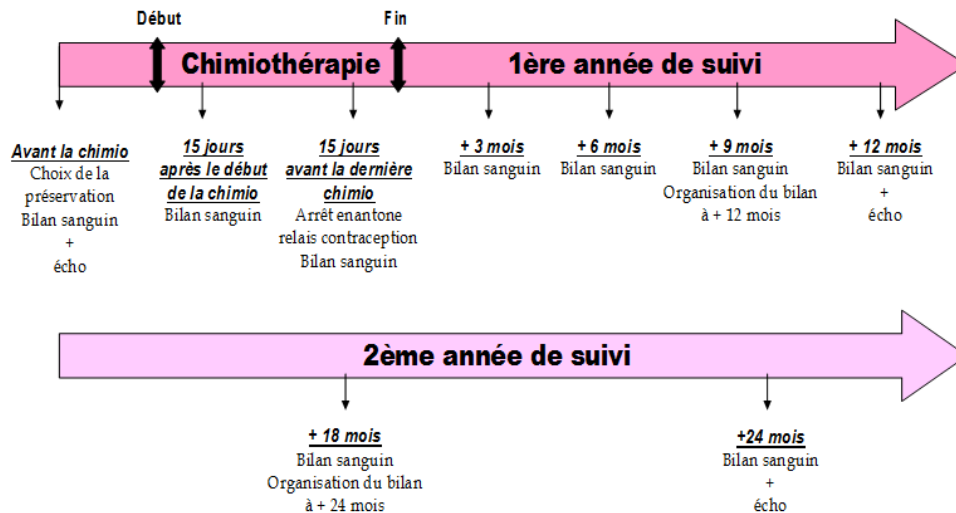
**Figure 1** : La ligne rouge est le modèle qui représente le mieux les 3260 données d'AMH représentées par des triangles. Le coefficient de détermination est de 0,34, ce qui indique que 34% des variations des concentrations sériques d'AMH sont dues à l'âge seul.

Il existe plusieurs techniques de dosage de l'AMH, des immunodosages ELISA utilisés en pratique courante (3 types différents plus ou moins sensibles), un dosage ultra sensible nommé « picoAMH » et récemment un dosage automatisé de l'AMH (Elecys®) (28,29). Ces différentes possibilités de mesure ayant des seuils de sensibilité variables expliquent l'absence de valeurs de référence consensuelles dans la littérature et donc la difficulté de comparaison des résultats.

## **MATERIELS ET METHODES**

### **1. Observatoire de la fertilité**

Les patientes étaient adressées et informées de l'existence de l'observatoire par leurs oncologues de secteur privé ou publique, pédiatriques ou adultes, exerçant dans la région Nord Pas de Calais. Une sage femme et 4 médecins consultaient dans cet observatoire. Le suivi classique consistait en une consultation avant le début de la chimiothérapie, puis quinze jours après le début de la chimiothérapie et quinze jours après la dernière chimiothérapie. Enfin, elles revenaient également en post chimiothérapie tous les trois mois durant la première année puis tous les six mois durant la deuxième année. Pour chaque patiente exposée à un traitement gonadotoxique, était proposée l'évaluation de sa réserve ovarienne par un dosage de l'AMH, de FSH, et de l'oestradiol. Ceci avait lieu à chaque consultation ainsi qu'un comptage folliculaire avant de débiter la chimiothérapie puis à 1 an et 2 ans de la fin de la chimiothérapie (figure 2).



**Figure 2** : Protocole de suivi de l'observatoire de la fertilité de Lille

Une préservation de la fertilité était réalisée si celle-ci était possible du point de vue de l'oncologue et du médecin de la fertilité. Dans tous les cas était proposée l'inclusion dans le follow-up dans le but de suivre la réserve ovarienne durant le traitement et à distance de celui-ci pour en informer la patiente. Certaines ont donc eu la possibilité de préserver leur fertilité par congélation d'embryon, par vitrification ovocytaire ou par cryopréservation de tissu ovarien. Le choix de la méthode proposée dépendait de la toxicité à laquelle les ovaires allaient être exposés en fonction du type de protocole administré (particulièrement ceux comportant des agents alkylants), de la dose totale reçue, de l'âge de la patiente, de sa situation familiale, de sa réserve ovarienne au moment du diagnostic et du temps disponible avant de débuter la chimiothérapie (degré d'urgence).

## 2. Type d'étude et population

Il s'agit d'une étude prospective longitudinale unicentrique incluant initialement 193 patientes adressées par leurs oncologues à l'observatoire de la fertilité du centre hospitalier régional et universitaire de Lille entre 2000 et 2012.

Étaient incluses les patientes en âge de procréer ayant consulté à l'observatoire de la fertilité de Lille, atteintes d'un cancer du sein ou d'un lymphome (Hodgkinien ou non) et étant à plus de deux ans de leur dernière chimiothérapie. Étaient exclues les patientes décédées, les patientes en rechute à moins de deux ans de la fin du traitement et les patientes n'ayant consulté à l'observatoire que deux fois ou moins. L'âge moyen au moment de l'inclusion dans le follow-up était de 26.3 ans (variant entre 17 et 37 ans). L'âge au moment de l'étude variait entre 20 et 44 ans et l'âge moyen était de 32.3 ans. 66.7% de ces patientes avaient suivi des études supérieures, 28.1% avaient arrêté leurs études après le bac, et 5.2% après le brevet des collèges.

Parmi les patientes ayant participé à l'étude, 80.4% étaient atteintes d'hémopathies malignes telles que lymphome de Hodgkin ou de lymphome non Hodgkinien et 19.6% de cancer du sein en situation adjuvante ou néoadjuvante au moment de l'inclusion dans le follow-up. Les patientes atteintes d'un cancer du sein ont été traitées par chimiothérapie avec le protocole FEC-TAXO (cyclophosphamide, épirubicine, 5 fluorouracile, taxotère). Parmi les patientes ayant un diagnostic de lymphome, deux sous-groupes (appelés protocole fort et protocole faible) ont été créés en fonction du type de chimiothérapies dont elles ont bénéficié. Le protocole fort était défini par la concentration élevée d'agents alkylants dans celui-ci (protocoles BEACOPP, MINE, R-ACVBP, BEAM, R-CHOP) et le protocole faible par la faible concentration d'agents alkylants (adriamycine, bleomycine, vinblastine et dacarbazine (tableau 2). Le type de protocole était choisi en fonction de la sévérité et de l'extension de la pathologie.



Protocole	molécules et doses en mg/m <sup>2</sup>
<b>ABVD</b>	Adriamycine 25, Bléomycine 10, Dacarbazine 375, Vinblastine
<b>R-ACVBP</b>	Rituximab 375, Doxorubicine 75, Cyclophosphamide 1200, Vindésine 2, Bléomycine 10, Prednisone 60
<b>BEACOPP</b>	Bléomycine 10, Etoposide 100, Adriamycine 25, Cyclophosphamide 650, Vincristine 1.4, Procarbazine 100, Prednisone 40
<b>R-CHOP</b>	Rituximab 375, Cyclophosphamide 750, Doxorubicine 50, Vincristine 1.4, Prednisone 40
<b>BEAM</b>	Carmustine 300, Cytarabine 200, Etoposide 200 à 400, Melphalan 140
<b>MINE</b>	Mitoguazone 500, Ifosfamide 1500, Vinorelbine 15, Etoposide 150
<b>FEC-TAXO</b>	5 Fluorouracile 500, Epirubicine 50/75/100, Cyclophosphamide 500, Docétaxel 75

**Tableau 2** : Molécules et doses utilisées dans les protocoles de chimiothérapie de lymphomes et de cancer du sein de notre étude

### 3. Questionnaire et recueil de données cliniques et biologiques

Toutes les patientes incluses dans l'étude ont été contactées par téléphone de janvier à mars 2015, afin de leur expliquer le but de cette étude et de leur proposer de remplir le questionnaire par téléphone ou par email (annexe 1). Une boîte mail spécifique a été créée afin de communiquer avec ces patientes et de recueillir les données en toute confidentialité. Le questionnaire a été réalisé en collaboration avec 3 médecins, une sage femme et une sociologue. Il comprenait des questions fermées à choix multiples et quelques champs de commentaires libres. Il était constitué de plusieurs parties :

- Une première partie concernant la dynamique de retour des cycles après la chimiothérapie en prenant en compte la prise ou non d'un moyen de contraception hormonale.

-Une deuxième partie sur la fertilité dans laquelle était étudiée la survenue ou non de grossesses et leurs issues, le délai de conception, le recours à l'assistance médicale à la procréation (AMP) ou non.

-Une dernière partie concernant la satisfaction et l'intérêt du suivi pour celles-ci dans le cadre de l'observatoire de la fertilité.

Les données biologiques représentées par l'AMH qui a été dosée au moment de l'inclusion dans l'étude et tout au long du suivi dans l'observatoire de la fertilité ont été corrélées aux données cliniques du questionnaire.

## **4. Consentement**

Toutes les patientes incluses ont donné un consentement éclairé écrit pour participer à des études dans le cadre de l'observatoire de la fertilité. Toutes les patientes savaient particulièrement qu'elles allaient être ressaisies dans le cadre du projet « elle va guérir puis voudra un enfant » basé sur l'envoi de questionnaire après le suivi classique au sein de l'observatoire de la fertilité afin de connaître entre autres le taux de grossesse et le nombre de naissances chez ces patientes.

## **5. Statistiques**

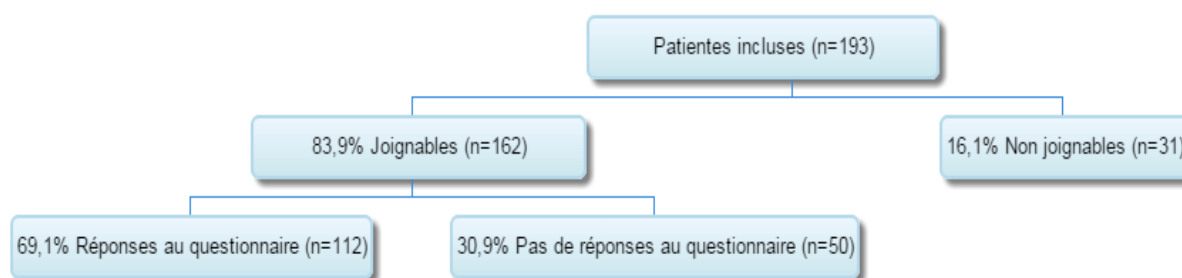
Les résultats ont été saisis sur Excel et exploités par croisement des données. Les paramètres quantitatifs et qualitatifs ont été décrits par des pourcentages et des moyennes.

## RESULTATS

Les principaux résultats sont regroupés en annexe 2.

### 1. Population d'étude

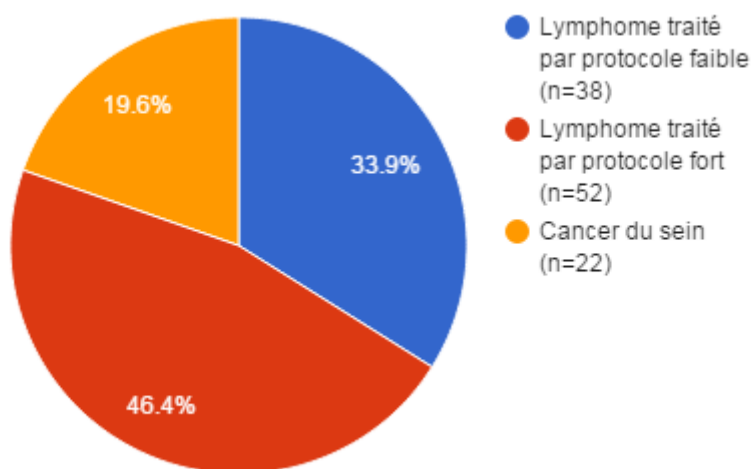
193 patientes étaient initialement incluses dans l'étude. Au total la population d'analyse était constituée de 112 femmes ayant répondu au questionnaire (figure 3). Les patientes « non joignables » (n=31 soit 16%) étaient celles dont nous n'avions pas de numéro de téléphone ou d'adresse mail valide. Les patientes « joignables » (n=162 soit 84%) étaient celles que nous avons pu contacter par mail ou par téléphone et qui nous ont donné leur accord pour participer à notre étude. Parmi les patientes joignables par téléphone ou par mail 69.1% ont répondu et renvoyé le questionnaire (n=112).



**Figure 3 :** Population d'étude

En moyenne les patientes étaient à 4.3 ans de la fin de leur chimiothérapie au moment de l'étude.

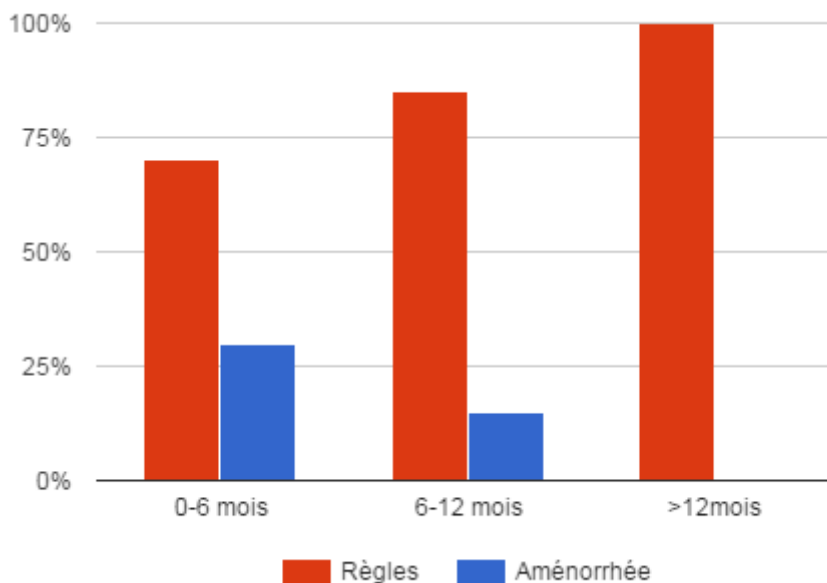
90 patientes étaient atteintes d'un lymphome (soit 80.4%) dont 71 d'un lymphome de Hodgkin et 19 d'un lymphome non Hodgkinien. Parmi elles, 38 soit 33.9% ont bénéficié d'un protocole faible et 52 soit 46.4% d'un protocole fort (figure 4). 22 patientes étaient atteintes d'un cancer du sein (soit 19.6%). Parmi elles, 12 femmes (soit 60%) avaient des récepteurs hormonaux positifs (RH+), 8 (soit 40%) des récepteurs hormonaux négatifs (RH-). Nous n'avions pas ces données pour 2 femmes.



**Figure 4** : Répartition de la population en fonction de la pathologie et du type de protocole de chimiothérapie

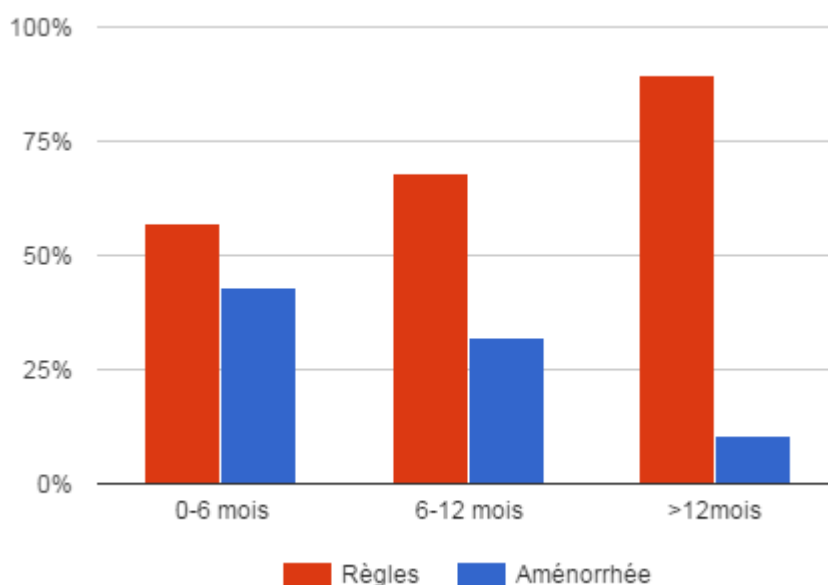
## 2. Dynamique du retour des premiers cycles après la chimiothérapie

Les données sont manquantes pour 36 patientes : 23 ont oublié la date du retour des cycles spontanés et 13 étaient sous contraception hormonale à la fin de leur chimiothérapie. Parmi les patientes atteintes de cancer du sein, 70% observaient un retour de cycle en moins de 6 mois (n=14), 15% entre 6 et 12 mois (n=3), et 15% à plus de 12 mois (n=3) (figure 5).



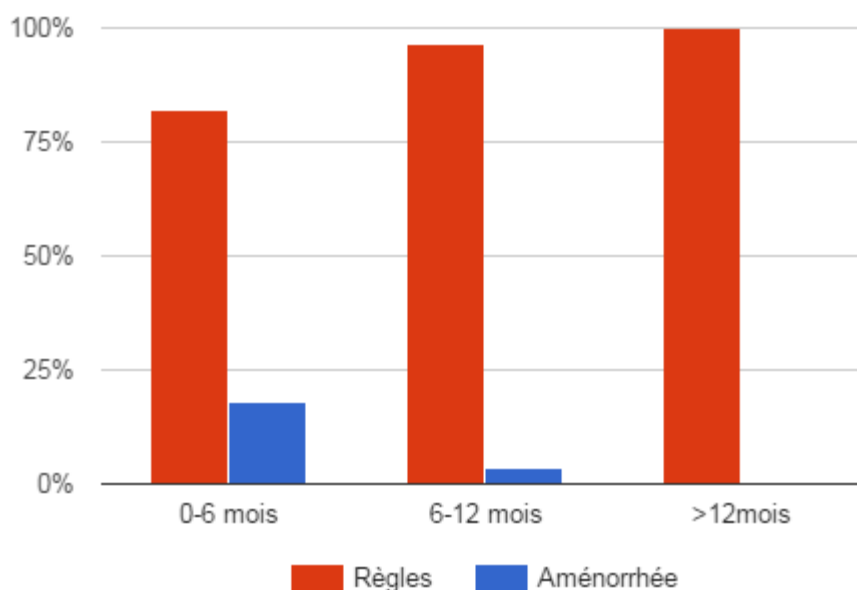
**Figure 5 :** Dynamique de retour des premiers cycles après cancer du sein

Parmi les lymphomes traités par protocole fort, 57.1% observaient un retour de cycle en moins de 6 mois (n=16), 10.7% entre 6 et 12 mois (n=3), et 21.4% à plus de 12 mois (n=6). 10.7% ne retrouvaient pas de cycle (n=3) (figure 6).



**Figure 6 :** Dynamique de retour des premiers cycles après lymphome traité par protocole fort

Parmi les lymphomes traités par protocole faible, 82.1% observaient un retour de cycle en moins de 6 mois (n=23), 14.3% entre 6 et 12 mois (n=4), et 3.6% à plus de 12 mois (n=1) (figure 7).



**Figure 7** : Dynamique de retour des premiers cycles après lymphome traité par protocole faible

### **3. Description des cycles et des symptômes associés au moment de l'étude, soit à une moyenne de 4,3 ans de la fin de la chimiothérapie**

Parmi les patientes atteintes de cancer du sein sans contraception hormonale (n=21), 95% (n=20) sont cyclées et 5%(n=1) sont en aménorrhée (figure 8). 62% (n=13) d'entre elles ont des cycles normaux (entre 28 et 35 jours), 14% (n=3) ont des cycles courts (égal ou inférieurs à 26 jours), 14% (n=3) ont des cycles longs (plus de 35 jours), 5% (n=1) ont des cycles anarchiques.

Parmi les patientes atteintes de lymphomes traités par protocole fort sans contraception hormonale (n=32), 87% (n=28) sont cyclées et 13% (n=4) sont en aménorrhée (figure 8). 56% (n=18) ont des cycles normaux, 13% (n=4) ont des cycles courts, 19% (n=6) ont des cycles anarchiques.

Parmi les patientes atteintes de lymphomes traités par protocole faible sans contraception hormonale (n=13), 92% (n=12) sont cyclées et 8% (n=1) sont en aménorrhée (figure 8). 62% (n=8) ont des cycles normaux, 15% (n=2) ont des cycles courts, 15% (n=2) ont des cycles longs.

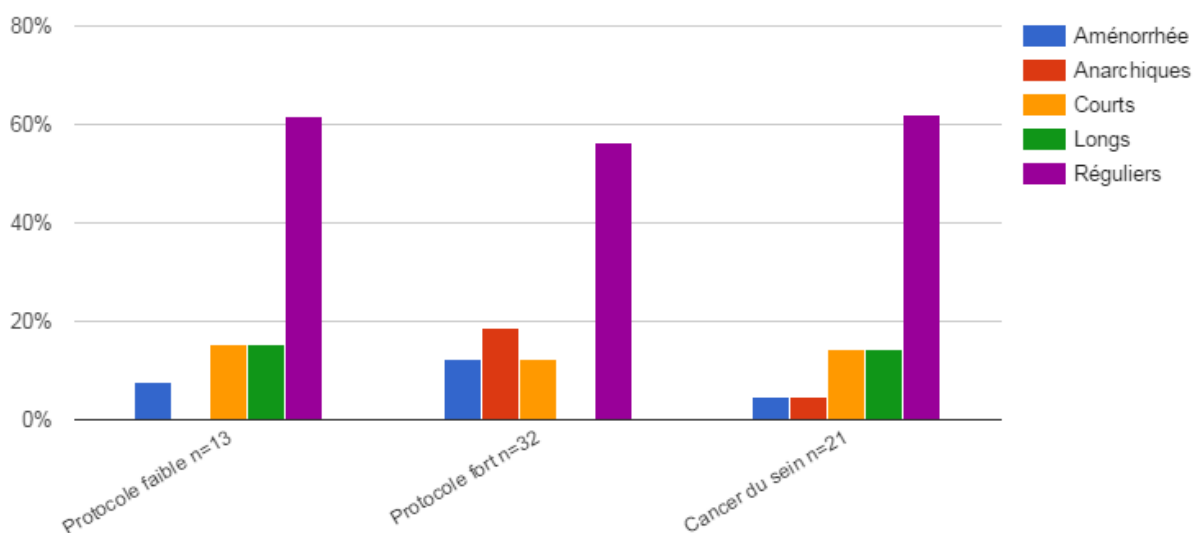


Figure 8 : Description des cycles à 4,3 ans de la fin de la chimiothérapie

#### 4. Description des symptômes de carence oestrogénique au moment de l'étude soit à une moyenne de 4,3 ans de la fin de la chimiothérapie

55% des patientes atteintes de cancer du sein ressentait 2 ou plus des signes d'inconfort suivants : bouffées de chaleur, baisse de la libido, sécheresse vaginale, céphalées, asthénie, symptômes dépressifs.

31% des patientes traitées par protocole fort ressentait 2 ou plus des signes d'inconfort précédemment décrits.

16% des patientes traitées par protocole faible ressentait 2 ou plus des signes d'inconfort précédemment décrits

## 5. Données biologiques

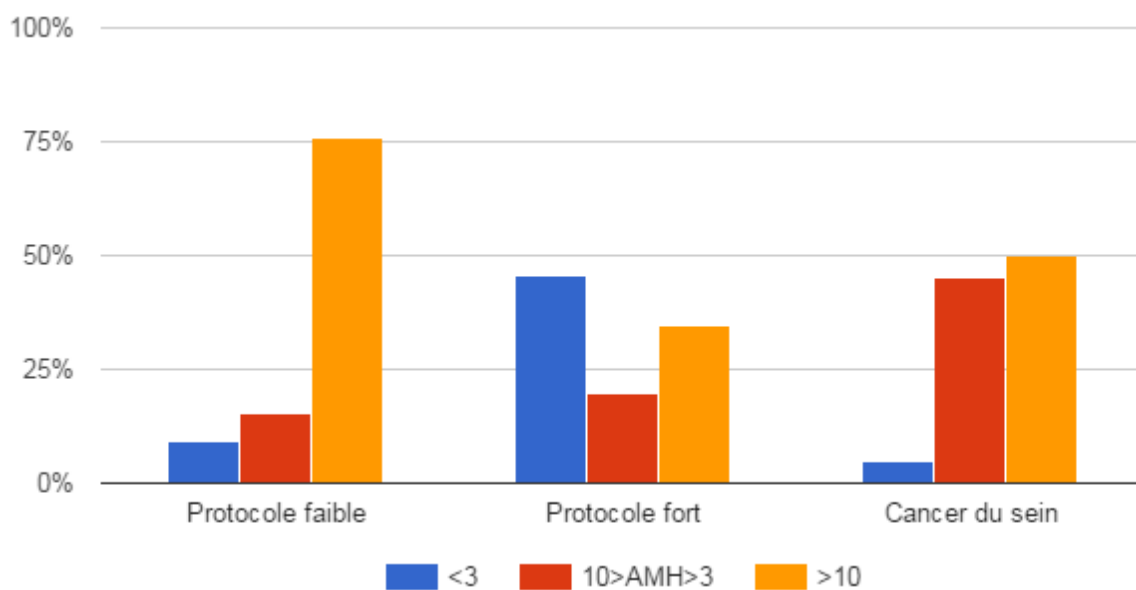
Nous avons regroupé les résultats d'AMH à 18 et 24 mois du fait de données manquantes. Le taux de l'hormone anti-mullérienne (AMH) moyen au moment du diagnostic était de 23.6 pmol/L et l'AMH moyenne à 24 mois de la fin de la chimiothérapie était de 14.7 pmol/L.

50% (n=10) des patientes traitées pour cancer du sein avaient à +18/24 mois de la chimiothérapie une AMH supérieure à 10pmol/L. C'était le cas pour 34% (n=16) des patientes traitées par protocole fort et 76% (n=25) des patientes ayant reçu un traitement par protocole faible.

L'AMH était inférieure à 10 pmol/L pour 50% (n=11) des patientes avec cancer du sein, pour 66% (n=36) des patientes traitées par protocole fort, et pour 24% (n=13) des patientes traitées par protocole faible.

L'AMH était inférieure à 3 pmol/L pour 5% (n=1) des patientes avec cancer du sein, pour 46% (n=21) des patientes traitées par protocole fort, et pour 9% (n=3) des patientes traitées par protocole faible (figure 9).





**Figure 9 :** Taux d'AMH (pmol/L) chez toutes les patientes à +18/24 mois de la fin de la chimiothérapie.

## 6. Fertilité

### 6.1. Délai d'obtention des grossesses

82.9% des patientes souhaitant un enfant (n=41), tous protocoles confondus, obtenait leur première grossesse en moins de 6 mois.

#### 1. Cancer du sein

Parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein et souhaitant un enfant (n=9), le délai d'obtention de la première grossesse à partir de l'arrêt de toute contraception, après la chimiothérapie, était de moins de 6 mois pour 89%, et de 12 à 24 mois pour 11% (figure 10). Le délai moyen d'obtention des grossesses cumulées parmi les patientes atteintes d'un cancer du sein et souhaitant un enfant (n=15) était de moins de 6 mois pour 93%, et de 12 à 24 mois pour 7%.

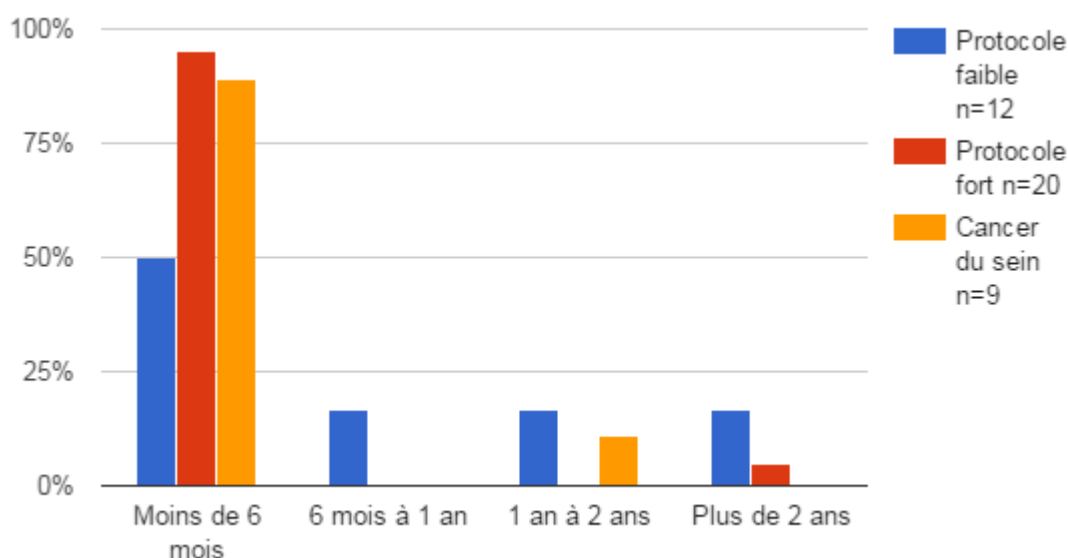
#### 2. Lymphome traité par protocole fort

Le délai d'obtention de la première grossesse, parmi les patientes atteintes d'un lymphome traité par protocole fort et souhaitant un enfant (n=20), était de moins de 6 mois pour 95%, et de plus de 24 mois pour 5% (figure 10). Le délai moyen d'obtention des grossesses cumulées, parmi les patientes atteintes d'un lymphome traité par protocole fort et souhaitant un enfant (n=28), était de moins de 6 mois pour 82%, de 6 à 12 mois pour 7%, de 12 à 24 mois pour 4% et de plus de 24 mois pour 7%.

#### 3. Lymphome traité par protocole faible

Le délai d'obtention de la première grossesse, parmi les patientes atteintes d'un lymphome traité par protocole faible et souhaitant un enfant (n=12), était de moins de 6 mois pour 50%, de 6 à 12 mois pour 17%, de 12 à 24 mois pour 17% et de plus de

24 mois pour 17% (figure 10). Le délai moyen d'obtention des grossesses cumulées, parmi les patientes atteintes d'un lymphome traité par protocole faible et souhaitant un enfant (n=23), était de moins de 6 mois pour 57%, de 6 à 12 mois pour 13%, de 12 à 24 mois pour 17% et de plus de 24 mois pour 13%.



**Figure 10** : Délai d'obtention de la première grossesse après l'arrêt de la chimiothérapie en fonction du type de protocole

## 6.2. Taux de grossesse

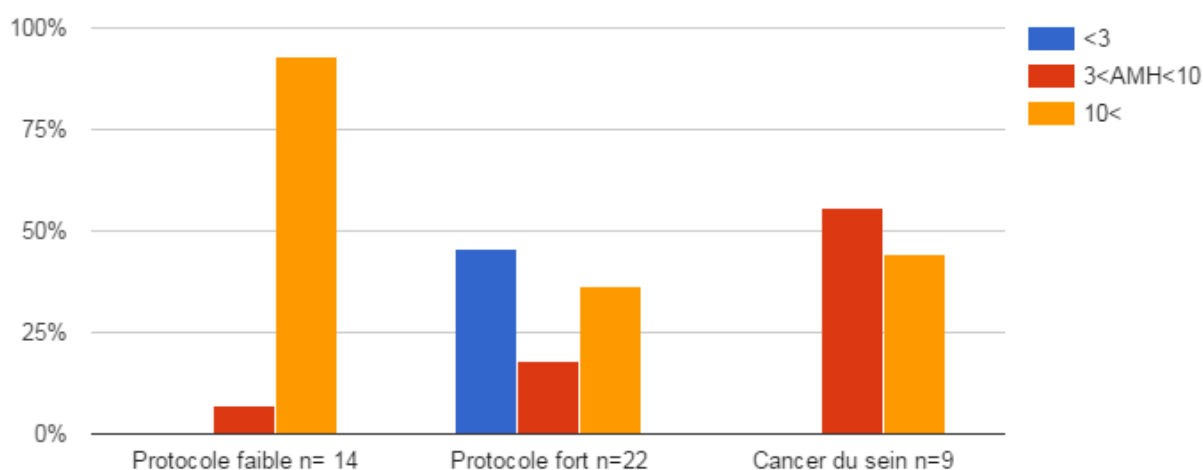
Les taux de grossesse parmi les patientes souhaitant un enfant était de 80% pour les femmes avec lymphomes traités par protocole fort (n=25) ou faible (n=15) et de 82% pour les femmes avec cancer du sein (n=11).

## 6.3. AMH et grossesse

Dans le sous groupe des patientes atteintes de cancer du sein et ayant un désir de grossesse (n=9), 44% ont un taux d'AMH supérieur à 10 pmol/L (n=4) (dit normal pour l'âge), 56% ont un taux entre 3 et 10 pmol/L (n=5) (dit bas pour l'âge) et aucune ne présente de taux inférieur ou égal à 3 pmol/L (dit indosable) à +18/24 mois de la fin de la chimiothérapie (figure 11).

Dans le sous groupe des patientes atteintes de lymphome traité par protocole fort et ayant un désir de grossesse (n=22), 36% ont un taux d'AMH normal (n=8), 18% ont un taux bas (n=4) et 45% ont un taux indosable (n=10) à +18/24 mois de la fin de la chimiothérapie (figure 11).

Dans le sous groupe des patientes atteintes de lymphome traité par protocole faible et ayant un désir de grossesse (n=14), 93% ont un taux d'AMH normal (n=13), 7% ont un taux bas (n=1) et aucune ne présente un taux indosable à +18/24 mois de la fin de la chimiothérapie (figure 11).

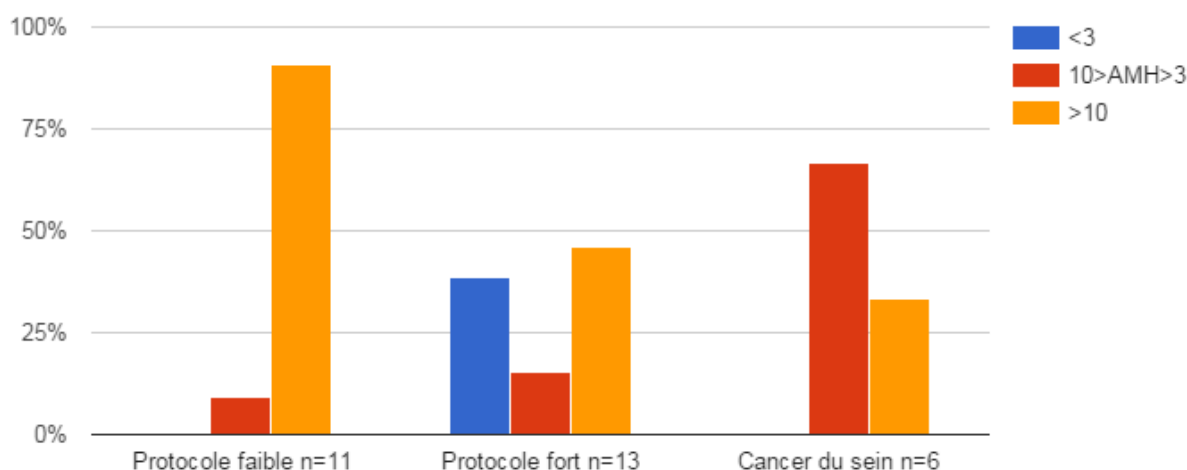


**Figure 11** : Taux d'AMH (pmol/L) parmi les femmes en désir de grossesse à +18/24 mois de la fin de la chimiothérapie en fonction du type de protocole reçu.

Chez les patientes enceintes après cancer du sein (n=6), 33% avaient un taux d'AMH supérieur à 10 pmol/l (n=2) (dit normal pour l'âge), 67% un taux entre 3 et 10 pmol/l (n=4) (dit bas pour l'âge) et aucune n'avait un taux inférieur ou égal à 3 pmol/l (dit indosable) à +18/24 mois de la fin de la chimiothérapie (figure 12).

Chez les patientes enceintes après lymphome traité par protocole fort (n=13), 46% avaient un taux d'AMH normal (n=6), 15% un taux bas (n=2) et 38% un taux indosable (n=5) à +18/24 mois de la fin de la chimiothérapie (figure 12).

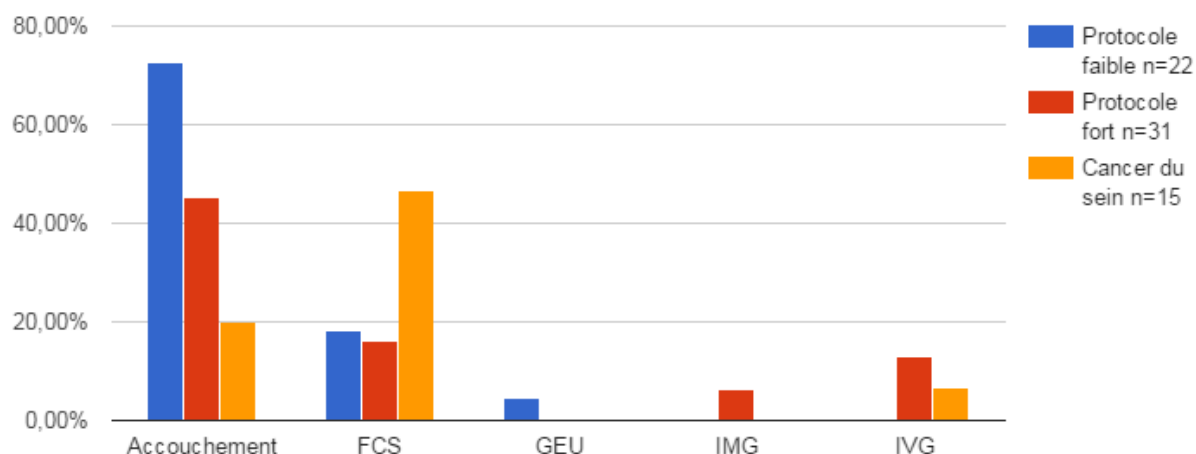
Chez les patientes enceintes après lymphome traité par protocole faible (n=11), 91% avaient un taux d'AMH normal (n=10), 9% un taux bas (n=1) et aucune n'avait un taux indosable à +18/24 mois de la fin de la chimiothérapie (figure 12).



**Figure 12** : Pourcentage de première grossesse obtenue en fonction du taux d'AMH à +18/24 mois de la fin de la chimiothérapie (pmol/L) et du type de protocole reçu.

#### 6.4. Issues des grossesses

Dans la population d'étude, sur toutes les grossesses cumulées, on observe 1 grossesse extra utérine, 3 interruptions volontaires de grossesse (2 accidents de préservatifs et 1 oubli de pilule) et 2 interruptions médicalisées de grossesse sans précision de la cause, 16 fausses couches spontanées (FCS) (soit 24% des issues des grossesses cumulées), 33 accouchements (soit 49% des issues des grossesses cumulées). 11 patientes étaient enceintes au moment de l'étude (soit 16% des grossesses cumulées) (figure 13).

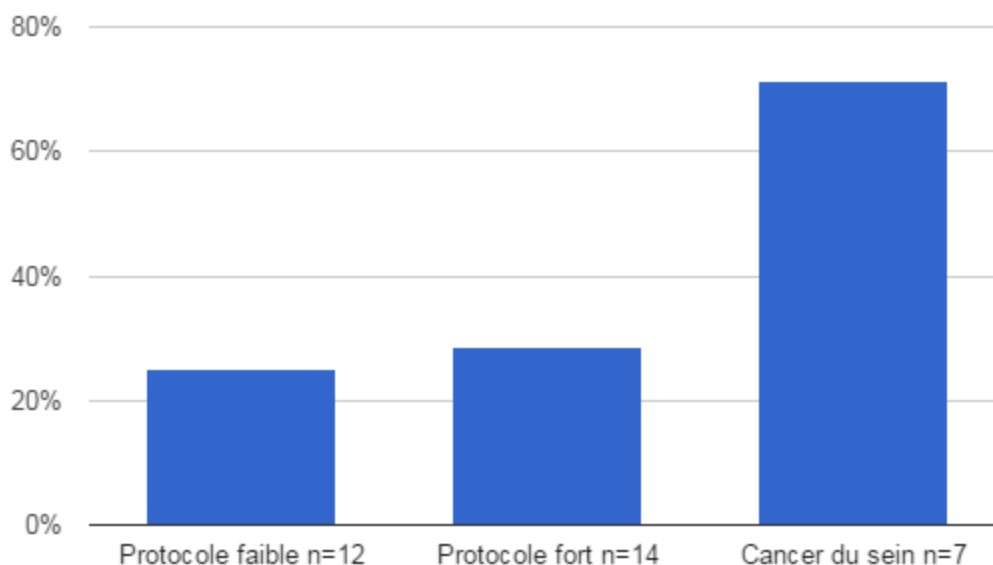


**Figure 13** : Issues des grossesses cumulées en fonction du type de protocole de chimiothérapie reçu

Parmi les grossesses des femmes après cancer du sein (n=15), 7 FCS sont survenues (soit 46.7% des issues de toutes leurs grossesses) dont 5 FCS lors de leur première grossesse (soit 71% des issues de leur première grossesse) (figure 14).

Parmi les grossesses des femmes après lymphome traité par protocole fort (n=31), 5 FCS ont été observées (soit 16.1% des issues de toutes leurs grossesses) dont 4 FCS lors de leur première grossesse (soit 29% des issues de leur première grossesse) (figure 14).

Chez les femmes enceintes après lymphome traité par protocole faible (n=22), 4 FCS étaient retrouvées (soit 18.8% des issues de toutes leurs grossesses) dont 3 FCS lors de leur première grossesse (soit 25% des issues de leur première grossesse) (figure 14).



**Figure 14** : Pourcentage de fausses couches spontanées en fonction du protocole reçu durant la première grossesse

Parmi les femmes (n=12) dont leur première grossesse a abouti à une fausse couche spontanée, seulement 4 femmes (2 traitées pour cancer du sein, 1 traitée par protocole fort et 1 traitée par protocole faible) étaient à moins de 2 ans de la fin de la chimiothérapie. En moyenne ces femmes étaient à 24 mois de la fin de leur traitement au moment de la survenue de la FCS.

## 6.5. Description des enfants nés

Le poids et la taille moyenne pour les enfants nés de patientes après traitement pour cancer du sein étaient de 2.8 kg/47.7 cm, pour ceux nés de patientes avec lymphome traité par protocole fort de 3.03 kg/48.8 cm et pour ceux nés de patientes avec lymphome traité par protocole faible de 3.35 kg/48.4 cm. Aucune anomalie congénitale n'était retrouvée. Mais on notait 5 naissances prématurées ( $\leq 37$  semaines d'aménorrhée) : 2 parmi les protocoles faibles, 2 parmi les protocoles forts (grossesse gémellaire), et 1 parmi les cancers du sein.

## **7. Préservation**

28 patientes ont eu recours à une préservation de leur fertilité avant le début de la chimiothérapie soit 25%, dont 12% par cryoconservation de tissu ovarien (n=13), 8% par vitrification ovocytaire (n=9) et 5% par congélation embryonnaire (n=6). 11.7% des patientes en désir de grossesse (n=51) ont eu recours à de l'AMP et parmi elles 2 patientes (soit 7% des patientes ayant préservé leur fertilité) atteintes de lymphome traité par protocole fort ont réutilisé leurs ovocytes pour l'une et embryons pour l'autre.

## **8. Intérêt du suivi dans l'observatoire ressenti par les patientes de l'étude**

Une question ouverte sur l'apport du suivi dans l'observatoire de la fertilité ressenti par ces patientes a été posée à la fin du questionnaire (annexe 3). Une analyse de ces réponses avec un abord sociologique sera étudiée dans la partie « discussion ».



## DISCUSSION

### 1. Population d'étude

Grâce à l'optimisation des nouvelles thérapeutiques, l'amélioration du pronostic de ces jeunes patientes atteintes de cancer amène à évoquer de plus en plus le sujet de la fertilité après la maladie. Malheureusement peu d'études se sont intéressées à ce sujet. Notre étude est représentative des femmes survivantes de cancer en âge de procréer (âge moyen au moment de l'inclusion dans le follow-up: 26.3 ans, âge moyen au moment de l'étude : 32.3 ans) contrairement à d'autres études ayant incluses des patientes d'âge moyen de 39.5 ans et plus (30,31). Cependant, dans notre étude, la répartition des patientes atteintes d'une hémopathie maligne (80.4%) et d'un cancer du sein (19.6%) n'est pas représentative de la prévalence des deux pathologies dans la population générale. En effet, les patientes ayant un lymphome ont été incluses dans le follow-up à partir de l'année 2000 alors que celles ayant un cancer du sein ont été incluses secondairement à partir de 2008 suite à des réflexions échelonnées et permissives des oncologues. Jusqu'en 2003, les techniques de stimulation ovarienne n'étaient que très rarement proposées aux patientes avec cancer du sein, du fait de la prudence par rapport aux potentiels risques tumoraux liés à l'augmentation transitoire de l'oestradiolémie lors d'une stimulation ovarienne en vue d'une préservation de la fertilité. Depuis, des études récentes et rassurantes permettent de proposer des stimulations pour les patientes avec cancer du sein en situation adjuvante, dans l'intervalle moyen de 6 semaines situé entre la chirurgie et le début de la chimiothérapie. Dans l'étude d'Azim et al. (32) il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du taux de rechutes à 23.4 mois de la fin de la chimiothérapie parmi 79 femmes ayant bénéficié d'une stimulation ovarienne en comparaison aux 136 femmes ayant refusé cette prise en charge (33).

En ce qui concerne la répartition du niveau d'étude de la population, il est intéressant de remarquer que la majorité des patientes appartient à la classe « études supérieures » (66.4%). On peut donc se demander s'il existe un biais de sélection dû au niveau de la compréhension au moment des explications données par les oncologues concernant la fertilité, ou du fait d'un intérêt moins élevé pour la préservation et le suivi de la fertilité de la part des femmes de niveau d'étude inférieur. Dans la littérature, rares sont les études qui se sont intéressées aux facteurs non médicaux déterminant l'accès à la préservation de la fertilité. Lee et al. (34) n'observent pas d'association avec le type de profession, le revenu, la race, l'origine ethnique mais une augmentation de l'intérêt de la préservation chez les femmes plus âgées, ou ayant une histoire familiale de cancer du sein, ou prises en charge dans un centre hospitalier universitaire investi dans ce domaine. Cette observation montre l'importance à attacher au discours délivré aux patientes lors des consultations au sujet de la préservation de la fertilité et la nécessité pour celui-ci d'être adapté à chacune. Il s'agit, en effet, d'informations complexes données dans un contexte de souffrance et donc peu propice à l'écoute. Il est pourtant primordial que ces patientes reçoivent des explications claires et compréhensibles afin qu'elles puissent prendre une décision éclairée.

## **2. Toxicité ovarienne et chimiothérapie**

### **2.1. Retour des cycles et chimiothérapie**

Les différentes études réalisées à ce jour n'utilisent pas de définition uniforme de l'aménorrhée, qu'elle soit temporaire ou permanente (3,35). Certains auteurs rapportent l'incidence de l'aménorrhée à la fin de la chimiothérapie, alors que d'autres rapportent l'incidence de l'aménorrhée à différents temps après le début de la chimiothérapie (36). Dans la majorité des études réalisées jusqu'alors la définition de récupération d'une fonction ovarienne se base sur le retour des cycles menstruels, or il a été démontré dans de nombreuses études que le retour des cycles n'est pas forcément synonyme d'une bonne récupération folliculaire (11,37- 39). En effet, certaines patientes, parfaitement réglées, présentent déjà des signes

biologiques annonciateurs d'une fonction ovarienne perturbée (2). A l'inverse, une patiente peut avoir une réserve ovarienne correcte et être en aménorrhée pour d'autres raisons médicales tel un syndrome des ovaires polymicrokystiques ou une hyperprolactinémie. Ainsi, on ne peut se baser sur ce paramètre clinique pour présager d'une bonne fertilité ultérieure. A ce jour, le compte des follicules antraux en échographie couplé au dosage de l'AMH sembleraient être des indicateurs plus objectifs pour refléter la réserve ovarienne (40, 41).

Dans notre étude, à 6 mois de la fin de la chimiothérapie, les patientes traitées par protocole faible sont majoritairement réglées (84%) contrairement à celles traitées pour un cancer du sein (64%) ou par protocole fort (57%). On remarque également qu'à 12 mois de la chimiothérapie par protocole faible, 100% des patientes sont réglées. Il existe peu de patientes en aménorrhée à 12 mois dans le groupe des patientes traitées pour cancer du sein (4%) alors que le taux est bien plus élevé pour le groupe traité par protocole fort (11%). La littérature concernant ce sujet est peu nombreuse surtout en ce qui concerne les lymphomes du fait principalement de l'impossibilité de savoir si la patiente est en aménorrhée spontanément si elle est sous contraception oestroprogestative qui entraîne des règles artificielles. Ce qui n'est bien sûr pas le cas pour les patientes avec cancer du sein du fait de leur contre indication stricte à tout traitement hormonal. Cependant, nos résultats sont en accord avec ceux décrits par Petrek et al. (30) qui ont montré dans leur étude qu'à 6 mois de la fin de la chimiothérapie, 85% des patientes de moins de 35 ans traitées pour cancer du sein retrouvaient des cycles qui restaient stables au cours du suivi et ce n'était le cas que pour 61% des femmes âgées de 35 à 40 ans. Enfin Kil et al. (42), décrivent dans une population de 160 femmes atteintes de cancer du sein, âgées de 18 à 35 ans, un retour des cycles pour 83.1% d'entre elles pour une médiane se situant à 3.5 mois.

A plusieurs reprises dans la littérature, il est question de l'impact de la prise de tamoxifène pour les patientes avec cancer du sein et RH+ sur les retours de cycles par rapport à celles n'en prenant pas. Les résultats de ces études montrent l'absence de différence significative sur l'incidence de la survenue d'une aménorrhée persistante après chimiothérapie par rapport au groupe témoin. En revanche la régularité des cycles sous tamoxifène pourrait être perturbée (30,43, 44).

## 2.2. Facteurs prédictifs de fertilité ultérieure après chimiothérapie

Tout d'abord rappelons que la définition de l'infertilité est variable au niveau international. En France l'infertilité pour un couple est définie par l'incapacité d'obtenir naturellement une grossesse en 24 mois, alors que dans les pays anglo-saxons cette durée est ramenée à 12 mois (45).

Il est évident pour plusieurs raisons que l'aménorrhée post chimiothérapie n'est pas un bon indice de la fertilité ultérieure des femmes survivantes de cancer. La littérature montre en effet qu'un grand nombre de patientes sont en aménorrhée après chimiothérapie et gardent pourtant une bonne fertilité. A contrario, Letourneau et al. (10) retrouvent 27% de femmes traitées pour cancer du sein, ayant des cycles réguliers qui ont des troubles de la fertilité. Cependant, la majorité des patientes encore en aménorrhée à 1 an de la fin du traitement ne retrouvent pas une fonction ovarienne (46).

D'autres études se sont intéressées à l'insuffisance ovarienne précoce (IOP) comme critère d'évaluation de la fertilité après la maladie. Cependant l'IOP a elle aussi des définitions variables et non internationales dans la littérature. Meior et al. (12) définissent l'IOP par une persistance d'aménorrhée associée à une élévation des gonadotrophines à plus de 6 mois de la dernière cure de chimiothérapie alors que pour Letourneau et al. (10) l'IOP est décrite par une aménorrhée persistante à plus d'un an après le début de la chimiothérapie. La comparaison des différents résultats de taux d'IOP et d'aménorrhée décrits dans la littérature est donc à interpréter avec précaution.

Dans notre étude, soit à une moyenne de 4,3 ans après la fin de la chimiothérapie on retrouvait une aménorrhée persistante pour 5% des patientes avec cancer du sein, pour 13% des patientes avec lymphome traitées par protocole fort et 8% traitées par protocole faible. On remarque d'après les résultats décrits ci-dessus que le taux de patientes en aménorrhée à + 4,3 ans a légèrement augmenté par rapport au taux à +1 an de la fin de la chimiothérapie dans les 3 groupes. Ceci

s'explique certainement par l'aggravation d'une baisse de la réserve ovarienne déjà « limite » à +1 an et qui à + 4 ans se traduit par l'entrée en IOP secondairement pour certaines patientes survivantes de cancer. Meirou et al. (12) retrouvaient une IOP pour 44% des LNH, 32% des LH et 50% des cancers du sein. Ces chiffres très élevés s'expliquent du fait de sa définition de l'IOP. Dans l'étude de Letourneau et al. (10) 9% des patientes avec cancer du sein avaient une IOP, et 8% des patientes avec LH tous protocoles confondus. Ces résultats sont semblables à ceux de Kil et al. (42) avec 7% d'IOP dans ces deux différentes catégories. Letourneau montre également que l'incidence des femmes atteintes d'IOP augmentait avec l'âge au moment du diagnostic, principalement quand l'âge était de 32 ans ou plus (47 - 49). D'autres études confortent l'hypothèse de la plus forte gonadotoxicité des protocoles à base d'alkylants versus protocoles sans alkylants, en trouvant une relation linéaire entre la dose cumulée reçue et l'apparition d'IOP comme cela semble être le cas dans notre étude (35, 49 - 51).

Enfin dans notre population d'étude, à 4,3 ans de la fin des traitements, la proportion des patientes déclarant avoir des cycles courts étaient de 14% pour les cancers du sein, 13% pour les lymphomes traités par protocole fort et 15% pour les protocoles faibles. On ne retrouve pas d'études s'étant intéressées à ce sujet après la chimiothérapie pourtant on sait que chez les femmes ayant une réserve ovarienne diminuée, les cycles deviennent souvent plus courts en raison du développement folliculaire accéléré (9).

Quelle que soit sa définition, l'IOP entraîne de nombreux symptômes altérant la qualité de vie des femmes. A 4,3 ans de la fin du traitement la présence d'au moins 2 symptômes d'IOP (à type de bouffées de chaleur, sécheresse vaginale, fluctuation de l'humeur, asthénie, baisse du désir sexuel) était retrouvée pour 56% des patientes avec cancer du sein, 31% de patientes avec lymphome traitées par protocole fort et pour 16% de celles traitées par protocole faible. De façon similaire Rosendahl et al. (44) rapportent que 58% des patientes atteintes de cancer du sein, lymphome et autres pathologies, ont signalé à distance de la chimiothérapie un ou plusieurs symptômes d'IOP. Cependant, il faut interpréter avec précaution ces données car ces symptômes ne sont pas spécifiques à l'IOP et ils s'inscrivent également dans

d'autres pathologies telles que la dépression majeure réactionnelle ou les troubles de la sexualité dont certaines de nos patientes souffrent (52 , 53).

L'aménorrhée et l'IOP après la maladie ne semblent donc pas être de bons critères permettant de préjuger de la fertilité ultérieure de la patiente. Il est pourtant fondamental que celles-ci soient informées de manière concrète au sujet de leurs réelles chances de grossesses. Elles doivent donc toutes être informées de la potentialité d'avoir une réduction de leur fenêtre de conception (54).

### **2.3. AMH : marqueur de fertilité des femmes survivantes de cancer ?**

Nous pouvons affirmer que les facteurs étudiés précédemment tels que l'aménorrhée, la durée des cycles, les taux et symptômes d'IOP post chimiothérapie sont des facteurs insuffisants pour prédire la fertilité de l'après cancer. Nous souhaitons dans cette partie nous intéresser à l'AMH. Dans notre étude, nous avons choisi comme norme inférieure de l'AMH : 3pmol/L qui correspond à la limite de quantification de la trousse de dosage utilisée dans notre centre et un seuil à 10pmol/L correspondant à la limite en dessous de laquelle les taux de réussite en AMP sont fortement diminués (55).

Dans le cadre du follow-up, le dosage de l'AMH est proposé de manière systématique pour toutes les patientes avant, pendant et après tout traitement potentiellement gonadotoxique dans le but d'évaluer leur réserve ovarienne et ainsi de guider le clinicien dans son choix de préservation de la fertilité et pouvoir informer la patiente au sujet de sa réserve ovarienne après traitement.

Dans notre étude, nous remarquons que la grande majorité (76%) des patientes ayant reçu un protocole faible avait à +18/24 mois de la chimiothérapie une AMH supérieure à 10pmol/L alors que ce n'était le cas que pour seulement 34% des patientes traitées par protocole fort et 50% des patientes traitées pour cancer du sein. De plus, on note qu'à ce même délai de la fin du traitement, l'AMH restait indosable (inférieure à 3 pmol/L) pour 46% des patientes traitées par protocole fort et

pour moins de 10% des patientes traitées par protocole faible ou pour cancer du sein. Nos résultats sont en accord avec ceux retrouvés dans la littérature permettant de conclure à une plus grande toxicité des agents alkylants (protocole fort et protocole pour cancer du sein) sur la réserve ovarienne. En effet, Decanter et al. (11) ont montré dans leur étude incluant 24 patientes atteintes de lymphome, que parmi celles traitées par ABVD (protocole faible) l'AMH remontait dès le 3<sup>ème</sup> mois après la fin de la chimiothérapie et retrouvait des valeurs proches de celles d'avant traitement environ 6 mois après l'arrêt, alors que pour les patientes traitées par non ABVD (protocole fort) l'AMH restait basse ou même indétectable à 1 an de la fin de la chimiothérapie. Une autre étude ayant inclus des patientes atteintes de cancer du sein et d'hémopathies malignes montrait que le taux d'AMH à la fin du traitement était 76% ( $p < 0.001$ ) plus bas pour les patientes ayant été exposées aux agents alkylants en comparaison à celles n'ayant pas été exposées (56).

L'AMH est donc reconnue à ce jour comme un bon marqueur en temps réel de la déplétion folliculaire après traitement ovariotoxique mais on peut se demander s'il pourrait également être le reflet d'une perte qualitative, et ainsi donc être prédictif du taux de grossesse après chimiothérapie (37).

Il n'existe à ce jour, que très peu d'études ayant travaillé à ce sujet. C'est un des points forts de notre étude qui a pu suivre 112 patientes au long cours après leur chimiothérapie et ainsi connaître leur parcours reproductif. Nous avons donc observé les taux des grossesses en relation avec l'AMH à +18/24 mois de la fin de la chimiothérapie. Pour augmenter la puissance de cette analyse nous avons décidé de ne pas distinguer les patientes selon le type de protocole reçu, en considérant que le lien auquel nous nous intéressons est ici uniquement le taux de grossesse en fonction du taux d'AMH. Nous avons alors observé dans notre population que parmi les patientes en désir de grossesse et ayant une AMH supérieure à 3 pmol/L, plus de 70% ont réussi à obtenir une grossesse et que parmi celles ayant une AMH inférieure à 3 pmol/L, seulement 50% ont eu une grossesse. Casadei et al. (57) ont remarqué dans leur étude ayant comparé 2 groupes de patientes infertiles, en fonction de leur taux d'AMH supérieur ou inférieur à 5.35pmol/L (cut-off proposé par La Marca, comme prédicteur d'une mauvaise réponse ovarienne chez les femmes ayant recours à de l'AMP (58)) qu'il n'y avait pas de différence significative du taux de

grossesse. Ils concluait donc que même avec des taux d'AMH extrêmement faibles, la survenue d'une grossesse est possible et donc qu'un faible taux d'AMH ne semble pas refléter une diminution de la qualité des follicules. De même Hagen et al.(59) ne retrouvaient pas de diminution de la fécondité chez des jeunes femmes non malades, pour celles ayant des taux faibles d'AMH en comparaison à celles ayant une AMH normale pour leur âge. Plusieurs études récentes s'accordent à ce sujet (57, 60- 62).

Il semble donc qu'une AMH inférieure à 3pmol/L, dite indosable, ne soit pas associée à une fertilité nulle chez les patientes survivantes de cancer mais qu'elle diminue les chances de conception par rapport à des dosages d'AMH supérieurs. Ces résultats sont importants à connaître afin d'informer les patientes quant à leur potentiel reproductif en cas d'AMH indosable. Ils doivent inciter les médecins à conseiller une contraception efficace à ces patientes lorsqu'une grossesse n'est pas désirée. Ainsi l'AMH ne semblerait pas être un excellent marqueur de la qualité folliculaire et ne paraît donc pas être un bon facteur prédictif de la fertilité des patientes survivantes de cancer.

## **2.4. Grossesse après chimiothérapie**

La littérature montre que certaines femmes survivantes de cancer ont eu des grossesses après la fin de leur traitement mais les études sont pauvres voire inexistantes en ce qui concerne le délai d'obtention des grossesses ainsi que les issues de celles-ci.

## **3. Délai d'obtention des grossesses**

Les résultats obtenus dans notre étude, quant aux délais d'obtention des grossesses après les différentes chimiothérapies sont assez inattendus. En effet, une large majorité de grossesses a été obtenue en moins de 6 mois pour les patientes avec cancer du sein (93%) ou avec lymphome traité par protocole fort



(82%) alors que c'est le cas pour seulement 57% de femmes avec lymphome traité par protocole faible. Du fait de l'ovariotoxicité élevée des protocoles de chimiothérapie pour cancer du sein et pour lymphome traité par protocole fort en comparaison au protocole faible, des résultats inverses étaient attendus. D'autres facteurs non pris en compte dans cette analyse peuvent jouer sur le délai de conception tels que l'âge et poids des patientes et d'autres encore pouvant biaiser et expliquer nos résultats. On peut aussi se demander si le counseling a insisté d'avantage sur le risque important d'ovariotoxicité pour les femmes traitées par protocole fort ou pour cancer du sein par rapport à celles traitées par protocole faible et donc que ces patientes attendraient moins longtemps pour tenter d'obtenir une grossesse, ce qui expliquerait des délais plus courts. Les études à ce sujet sont peu nombreuses. De plus, dans celles-ci, les effectifs sont faibles et les différents types de cancers non différenciés(63,64). Il est donc difficile d'associer la toxicité des chimiothérapies aux taux et délais d'obtention des grossesses.

Une étude épidémiologique retrouve un délai moyen de conception de 4.4 mois dans la population générale pour des femmes âgées de 29 ans (65). La fécondabilité moyenne, soit la probabilité pour un couple de concevoir au cours d'un cycle menstruel varie entre 14% et 33% (66). Dillon et al. (64) se sont intéressés aux grossesses après cancer (principalement après des lymphomes) dans une étude prospective. Ils n'ont pas retrouvé de différence significative des taux de grossesses entre les survivantes de cancer et les témoins mais ils décrivent une tendance à l'augmentation du temps de conception parmi les survivantes de cancer.

Une autre donnée intéressante de notre étude concerne les taux de grossesses qui étaient similaires dans chaque catégories avec 80% pour les patientes traitées pour lymphome quelque soit le protocole, et 82% pour celles avec cancer du sein. L'étude de Green et al.(67) retrouvait une réduction significative de la probabilité de grossesse parmi les survivantes de cancer dans l'enfance. Cette diminution de chance était associée à l'utilisation d'agents alkylants (67, 68). Une autre étude retrouve un taux de 8% de grossesses après cancer du sein chez des patientes de moins de 35 ans mais ne mentionne pas les délais de conception (69).

En étudiant la littérature à ce sujet, on remarque que notre étude est une des rares qui se soit intéressée au délai de conception et aux taux de grossesses survenant chez des patientes après cancer, ce qui permet d'avoir des données très intéressantes qui mériteront d'être validées par de nouvelles études dans le domaine.

#### **4. Issues des grossesses**

Dans notre population, on observe un taux d'accouchement de 73.5% dans le groupe des lymphomes traités par protocole faible et de 45.2% dans le groupe des lymphomes traités par protocole fort alors qu'il n'est que de 20% dans le groupe des cancers du sein. Une des explications de ce faible taux d'accouchement tient au taux élevé de FCS dans ce groupe. En effet, on retrouve un taux de FCS chez les patientes avec cancer du sein de 47% alors que dans la population générale, ce taux est de l'ordre de 12% (70). Les taux de FCS dans les 2 autres groupes ne varient pas significativement avec les taux de FCS dans la population générale. Dillon et al. (64) ne retrouvent pas de différence significative dans le groupe des femmes survivantes de cancer versus témoins en ce qui concerne les issues des grossesses. Parmi les grossesses des patientes avec cancer, 70% aboutissent à un accouchement, 15% à une FCS, contre 48% d'accouchements et 14% de FCS parmi les témoins. Gerber et al.(71) observent un taux de FCS après cancer du sein variant de 25 à 50%.

Une des difficultés rencontrée dans la littérature est que les avortements spontanés et volontaires sont souvent non dissociés dans un même groupe d'étude et de plus elles comportent souvent de nombreux biais (pas d'indication de la parité, ni de l'âge de la femme, ni du délai par rapport au premier accouchement) rendant difficile l'établissement certain d'un lien entre l'augmentation du risque de FCS et le cancer du sein (72, 73).

Cependant ces derniers résultats sont en accord avec nos données. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces taux élevés de FCS dans les cancers du sein. Premièrement, on peut se demander s'il existe un effet prolongé des molécules de

chimiothérapie spécifiquement utilisées dans les cancers du sein tel que les taxanes dont l'ovariotoxicité est encore à ce jour mal connue, ou un effet du tamoxifène pour les patientes RH+. De même on s'interroge sur l'existence d'un effet vasculaire des anthracyclines. Deuxièmement, on peut s'interroger sur l'existence d'une prédisposition génétique qui favoriserait les FCS parmi les femmes avec cancer du sein. Enfin on peut penser qu'un effet mutagène pourrait avoir lieu et expliquer les FCS observées dans les mois suivants la fin de la chimiothérapie.

Ces questions sont parfois évoquées dans des études sans pour autant y apporter de réponses certaines (2, 64, 74).

Dans notre étude, nous n'observons pas de lien évident entre la prévalence des FCS et le délai entre la conception et la fin de la chimiothérapie. Parmi les 16 FCS retrouvées seulement 4 FCS (soit 25%) ont eu lieu entre 9 et 24 mois de la fin du traitement. Ives et al. (75) proposent dans leur étude concernant une population de patientes avec cancer du sein, de diminuer ce délai à 6 mois à la condition que leur pathologie soit de bon pronostic. En effet, ils ne montrent pas de différence significative sur le nombre d'accouchement, ni de FCS entre un groupe de femmes avec cancer du sein ayant conçu à 6 mois de la fin du traitement et un groupe ayant conçu à plus de deux ans. De plus, il renforce son idée par le fait que les femmes survivantes de cancer et ayant été exposées à des agents de chimiothérapie ovariotoxiques ont un risque plus élevé de développer une IOP.

Cependant, la notion de délai « de sécurité » à respecter avant de concevoir est présente dans de nombreuses études. Le délai après cancer conseillé avant d'arrêter toute contraception pour ce projet est souvent entre 2 et 3 ans après la fin de la chimiothérapie (2,64, 71). Ce délai semble avoir été proposé sur les arguments d'être suffisamment à distance des effets toxiques de la chimiothérapie sur le fœtus et sur la grossesse, dans l'hypothèse de l'existence d'un effet mutagène, et afin de minimiser le risque d'être confronté à une grossesse survenant de façon concomitante à une rechute.

En ce qui concerne les patientes avec cancer du sein et RH+ sous tamoxifène prescrit classiquement pour une durée de 5 ans, il n'y a ce jour pas de données

suffisantes pour soit encourager une fenêtre thérapeutique à but conceptionnel durant ces années soit déconseiller formellement cette option (76, 77). L'attitude classique est au cas par cas, selon le souhait et la situation clinique et psychologique de chaque couple mais préconise de ne pas tenter de conception dans les 3 mois suivant l'arrêt du tamoxifène (78).

Le taux de GEU dans notre étude (1 GEU pour 44 enfants nés ou à naître) était superposable à celui de la population générale (2 GEU pour 100 naissances)(79).

Enfin concernant les IVG, on note dans notre étude 3 IVG pour cause d'oubli de pilule ou de préservatifs pour 33 accouchements (soit 9%). Dans la population générale il existe 220000 IVG pour 730000 naissances (soit 3%). Dillon et al. (64) retrouvaient dans leur étude un taux significativement comparable d'IVG dans la population des survivantes de cancer que dans la population témoin. Ils insistent donc au vu de ces données sur l'importance de proposer et de conseiller au mieux une contraception adaptée à ces patientes quelle que soit leur réserve ovarienne actuelle en cas d'absence de désir de grossesse bien sûr. Il faut donc en pratique courante insister auprès des médecins recevant ces femmes sur l'importance du counseling concernant la planification familiale après la maladie.

## 5. Description des enfants nés

Parmi les enfants nés de patientes survivantes, le poids et la taille moyen en fonction des différents protocoles reçus semblaient similaires (en moyenne 3.35kg/48.4cm pour les enfants nés de patientes avec lymphome traité par protocole faible, 3.03kg/48.8cm pour ceux nés de patientes avec lymphome traité par protocole fort et 2.8kg/47.7cm pour ceux nés de patientes avec cancer du sein). Aucune anomalie congénitale n'était retrouvée. Mais on notait 5 naissances prématurées (dont deux issues d'une grossesse gémellaire). Ces données paraissent superposables à celles retrouvées dans la population générale et nous font donc dire qu'il n'y aurait pas d'impact de la chimiothérapie sur le bon développement du fœtus. Quelques études confirment ces résultats (80,82).

## **6. Impact et conséquences pratiques sur le suivi des femmes dans l'observatoire de la fertilité**

### **6.1. Question de la préservation**

Dans notre étude, 25% des patientes ont eu recours à une préservation de leur fertilité avant le début de la chimiothérapie (n= 28) dont 12% par cryoconservation de tissu ovarien (n=13), 8% par vitrification ovocytaire (n=9) et 5% par congélation embryonnaire (n=6). La technique de vitrification légalisée en France depuis 2011 est depuis la technique choisie en première intention par rapport à la congélation lente car permettant de meilleurs taux de récupération des ovocytes (83). Letourneau et al. (84) retrouvaient un taux bien plus faible de 4% de préservation de la fertilité avant chimiothérapie pour des jeunes patientes américaines atteintes d'hémopathies malignes et de cancer du sein. Cette différence peut en partie s'expliquer par l'absence de prise en charge des frais médicaux aux USA et par la moins bonne information donnée sur le risque gonadotoxique des chimiothérapies.

A ce jour 11.7% des patientes en désir de grossesse (n=51) ont eu recours à de l'AMP et parmi elles seulement 7% ont réutilisé leurs ovocytes (n=1) ou leurs embryons (n=1) préservés. Il s'agissait de 2 femmes ayant été traitées par protocole fort. Aucune de ces 2 patientes n'a obtenu de grossesse après transfert embryonnaire jusqu'à présent.

Il est donc légitime de se demander, au vu des grossesses obtenues spontanément après traitement pour cancer du sein et lymphomes s'il est licite de continuer de proposer de manière systématique à toutes ces patientes une préservation de leur fertilité et ce principalement en ce qui concerne les protocoles peu ovariotoxique (sans agents alkylants). En effet, au niveau biologique, on observait que 81% des patientes ayant un lymphome traité par protocole faible récupéraient à +18/24 mois de la fin de la chimiothérapie un taux d'AMH supérieur à 10 pmol/L, ce qui signifie qu'elles avaient un bon taux de récupération d'un point de

vue quantitatif. L'étude de Schmidt et al. (85) confirme qu'une préservation n'est pas nécessaire pour les patientes avec lymphome traité par protocole faible (de type ABVD) dans la plupart des cas, et en fonction de leur âge. Cependant, dans le cas des protocoles forts, il paraît important de continuer à préserver puisque ces femmes sont plus à risque de présenter une IOP du fait de l'exposition aux agents alkylants (49). Un autre argument allant dans le sens de la préservation est l'âge de plus en plus avancé de la première grossesse dans notre société actuelle.

De plus au moment de l'étude, les patientes étaient âgées en moyenne de 32.3 ans et seulement 46% avaient eu ou avaient un désir de grossesse. Nous avons donc un retour sur la fertilité uniquement pour la moitié de notre population. Il est donc nécessaire de continuer cette étude afin d'avoir un meilleur aperçu de la fertilité de ces femmes au travers du nombre des nouvelles grossesses apparaissant du fait de l'augmentation de l'âge moyen de notre population. Ainsi les indications de préservation pourraient être affinées.

## **6.2. Abord sociologique de l'intérêt trouvé par les femmes du suivi dans le cadre de l'observatoire de la fertilité**

De plus en plus d'études sociologiques se sont intéressées aux conditions d'existence des survivantes de cancer devant l'amélioration des pronostics dus aux progrès thérapeutiques. Nous nous sommes également posé cette question dans le cadre du suivi de nos patientes au sein de l'observatoire de la fertilité.

### **1. Préservation de la fertilité ou de la féminité ?**

La première idée qui en ressort était que l'identité féminine était très souvent associée à la maternité. Certaines femmes cependant ne souhaitaient pas de grossesse mais l'association restait forte. Le désir d'enfant est souvent rattaché à la nature féminine comme l'a suggéré Séverine Mathieu lors d'une de ses communications (« le genre de l'infertilité : approches socio-anthropologiques », MMSH paternité/maternité et centre N. Elias, EHESS, Marseille, 25 novembre 2010).

Il était difficile pour ces femmes de concevoir leur vie sans maternité comme le déclaraient nos patientes durant les entretiens « la chose la plus importante pour une femme est de donner la vie », « le cancer vous prive de ce qui fait de vous une femme ». Il s'agit là d'un double enjeu : se projeter en tant que mère leur permet de surmonter la maladie puisqu'en effet il s'agit d'un projet de vie de personne en bonne santé. L'enfant est le symbole de la vie qui se poursuit (86).

Les patientes à plusieurs reprises étaient reconnaissantes d'avoir été considérées lors de nos consultations en tant que femme et non plus que malade « je n'étais pas qu'une patiente mais aussi une femme qui aimerait avoir des enfants ».

## **2. Espoir dans l'avenir**

Un autre message fort était l'espoir que leur avait apporté ce suivi. En effet, le cancer représente une rupture biographique car il ne finit jamais et qu'on ne peut dans ces conditions parler de normalisation de la vie même après la guérison (87). Il existe une rupture avec la vie d'avant, le malade cherche donc à se recomposer une identité nouvelle pour pouvoir se reconstruire. Cet espoir leur a permis de trouver la force pour combattre leur maladie en se projetant dans un avenir, comme deux de nos patientes l'évoquent « le souci de l'infertilité n'est pas une fatalité, il a été une bouée de secours d'un point de vue psychologique car l'espoir était permis », « pouvoir transmettre la vie est pour moi l'espoir de la vie qui continue ».

## **3. Soutien et écoute**

La plupart des femmes mettaient également en avant le fait que ces consultations régulières à l'observatoire de la fertilité les avaient aidées à mieux vivre la maladie grâce à l'écoute, et par les explications données sur leur fertilité. Elles parlaient aussi de réassurance du fait de cet accompagnement régulier « c'était le seul endroit où je pouvais poser librement mes questions et où j'étais écoutée », « l'équipe était à l'écoute et bienveillante », « il était rassurant de recevoir des informations précises sur la fertilité », « l'équipe m'a consolée, et m'a aidée à comprendre et à accepter ma maladie ». Cependant quelques patientes n'ont pas

trouvé la force de revenir à ces consultations une fois les derniers traitements finis, car cela représentait pour elle la maladie, et les empêchait de reconquérir leur vie.

#### **4. Altruisme et intérêt scientifique**

Enfin, la dernière idée forte qui ressortait de notre étude était la solidarité existante entre ces femmes en désir d'une future maternité. En effet, les patientes savaient que l'un des buts de l'observatoire, outre de suivre l'évolution de leur réserve ovarienne avant, pendant et après cancer et de préserver leur fertilité quand cela était possible, était d'apporter des connaissances à la recherche concernant la fertilité des femmes après cancer et ce pour améliorer l'information à délivrer et affiner les prises en charge concernant la préservation de la fertilité des femmes de demain. On notait que le suivi dans le cadre de l'observatoire de la fertilité était accepté dans 99% des cas et que les patientes continuaient le suivi pendant les 2 ans suivant la fin de leur traitement pour 97% des cas. Lors des entretiens téléphoniques elles montraient une forte motivation pour aider les autres femmes et pour faire avancer la recherche sur ce sujet même si souvent elles n'avaient pu réussir à être enceinte : « j'ai participé à l'observatoire plutôt pour que cela serve à d'autres que pour moi », « j'espère pouvoir donner de l'espoir et aider les femmes qui subiront les mêmes traitements que moi ».

Cette analyse nous permet donc de nous rendre compte de l'impact direct de l'observatoire de la fertilité au-delà du côté technique de la préservation, mais au niveau humain, dans le combat et la vie des ces femmes qui traversent l'épreuve d'un cancer. Il paraît donc essentiel de continuer à améliorer et à développer cet observatoire et pourquoi pas l'idée d'en développer de nouveaux dans d'autres régions.



## **7. Forces et limites de l'étude**

Ces données sont regroupées en annexe 4.

### **7.1. Forces de l'étude**

Un des points forts de notre étude est l'âge moyen au moment de l'inclusion dans le follow-up et au moment de l'étude, représentatif des femmes en âge de procréer (âge moyen au moment de l'inclusion dans le follow-up: 26.3 ans, âge moyen au moment de l'étude : 32.3 ans). Un autre réside dans le caractère prospectif de l'étude. De plus nous n'avons observé que peu de pertes de vue (30.9% n'ayant pas répondu au questionnaire) en comparaison à d'autres études. Enfin par sa vision globale de la fertilité après la maladie cette étude présente un réel intérêt en pratique clinique courante.

### **7.2. Limites de l'étude**

La première limite est évidemment le recueil de données par questionnaire qui entraîne des biais inévitables: questions fermées, non comprises, réponses manquantes... Une autre limite est le faible effectif de patientes avec cancer du sein en comparaison au grand nombre de patientes avec lymphome incluses dans notre étude. Un autre point faible réside dans la large disparité des protocoles reçus et regroupés dans le groupe protocole fort limitant la comparaison entre les différents agents de chimiothérapie et leur toxicité ovarienne. De plus le faible recul dont nous disposons au moment de notre étude nous oblige à rester prudents quant à ces premiers résultats retrouvés. Il serait intéressant de poursuivre cette étude à plus long terme. Enfin, il s'agit d'une étude préliminaire avec des statistiques non complexes permettant d'identifier des tendances se dégageant de ces premiers résultats mais il serait important de compléter celle-ci avec des effectifs plus importants et de réaliser des analyses statistiques plus précises mettant en valeur des différences ou corrélations statistiques entre les données.

## CONCLUSION

Notre étude prospective est une étude préliminaire apportant une vue d'ensemble concernant la fertilité des femmes après cancer du sein ou lymphome. Elle met en évidence des taux de grossesses spontanées importants parmi ces femmes survivantes même s'ils restent inférieurs à une population témoin et ce malgré parfois une AMH indosable. L'AMH apparaît donc comme un excellent marqueur de la réserve ovarienne mais ne semble pas être un bon marqueur de la qualité folliculaire de l'après cancer.

Cette étude nous apporte une vision plus précise de la fertilité après traitement gonadotoxique et va nous permettre d'adapter nos conseils et informations donnés aux patientes consultant dans l'observatoire de la fertilité en ce qui concerne leur désir de grossesses (délai de conception, issues des grossesses) ou leur contraception afin d'éviter des grossesses non désirées. De plus, cette étude va nous permettre d'affiner et d'ajuster nos stratégies de préservation de la fertilité. Il paraît essentiel de continuer à préserver les patientes atteintes d'un cancer du sein ou d'un lymphome allant être traité par protocole fort. Cependant, il semble qu'un faible nombre de patientes ait recours à la réutilisation de leurs gamètes préservés mais nous n'avons encore que peu de recul et un faible effectif de patientes.

Il ressort également de notre étude un réel intérêt humain et psychologique de ce suivi systématique au sein de l'observatoire même pour les patientes n'ayant pu préserver leur fertilité ou avoir par la suite une grossesse. En effet, ce suivi semble avoir de nombreux effets positifs dans le vécu de la maladie : soutien, espoir, prise en compte de la féminité et ainsi l'aide à surmonter cette épreuve qu'est le cancer.

Enfin, nous souhaiterions poursuivre notre étude pour enrichir ces connaissances en ayant d'avantage de recul, et tout en continuant de travailler de manière pluridisciplinaire avec l'aide des oncologues, des sociologues et des psychologues.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, Delaloge S, Rouzier R, Uzan S. Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol*. 2010 Mar;19(1):e47–55.
2. Margulies AL, Selleret L, Zilberman S, Nagarra IT, Chopier J, Gligorov J, et al. [Pregnancy after cancer: For whom and when?]. *Bull Cancer (Paris)*. 2015 Apr 24;
3. Monnereau A, Troussard X, Belot A, Guizard A-V, Woronoff A-S, Bara S, et al. Unbiased estimates of long-term net survival of hematological malignancy patients detailed by major subtypes in France. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2013 May 15;132(10):2378–87.
4. Sant M, Allemani C, Tereanu C, Angelis RD, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
5. Roti Roti EC, Leisman SK, Abbott DH, Salih SM. Acute doxorubicin insult in the mouse ovary is cell- and follicle-type dependent. *PLoS One*. 2012;7(8):e42293.
6. Oktem O, Oktay K. A novel ovarian xenografting model to characterize the impact of chemotherapy agents on human primordial follicle reserve. *Cancer Res*. 2007 Nov 1;67(21):10159–62.
7. Meiorow D, Dor J, Kaufman B, Shrim A, Rabinovici J, Schiff E, et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2007 Jun;22(6):1626–33.
8. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal M, Ligumsky H, Paglin S, et al. Cyclophosphamide triggers follicle activation and “burnout”; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility. *Sci Transl Med*. 2013 May 15;5(185):185ra62.
9. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update*. 2012 Oct;18(5):525–35.
10. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer*. 2012 Apr 1;118(7):1933–9.
11. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online*. 2010 Feb;20(2):280–5.
12. Meiorow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update*. 2001 Dec;7(6):535–43.

13. Donnez J, Martinez-Madrid B, Jadoul P, Van Langendonck A, Demylle D, Dolmans M-M. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update*. 2006 Oct;12(5):519–35.
14. Teixeira J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocr Rev*. 2001 Oct;22(5):657–74.
15. Jost A. The age factor in the castration of male rabbit fetuses. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N*. 1947 Nov;66(2):302.
16. Weenen C, Laven JSE, Von Bergh ARM, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod*. 2004 Feb;10(2):77–83.
17. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL, Kristensen SG, Jayaprakasan K, et al. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Mol Hum Reprod*. 2013 Aug;19(8):519–27.
18. Andersen CY, Schmidt KT, Kristensen SG, Rosendahl M, Byskov AG, Ernst E. Concentrations of AMH and inhibin-B in relation to follicular diameter in normal human small antral follicles. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 May;25(5):1282–7.
19. Durlinger ALL, Visser JA, Themmen APN. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reprod Camb Engl*. 2002 Nov;124(5):601–9.
20. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Arsenio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update*. 2010 Apr;16(2):113–30.
21. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014 Jun;20(3):370–85.
22. Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *PLoS One*. 2011;6(7):e22024.
23. La Marca A, Spada E, Grisendi V, Argento C, Papaleo E, Milani S, et al. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 Aug;163(2):180–4.
24. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC-L, Strauss JF. Association of anti-Müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril*. 2007 Jan;87(1):101–6.
25. Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard Ø, Larsen EC, Friis-Hansen L, et al. Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online*. 2012 Dec;25(6):612–9.

26. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, et al. Variations in serum müllerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1674–8.
27. Sowers M, McConnell D, Gast K, Zheng H, Nan B, McCarthy JD, et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B variability during normal menstrual cycles. *Fertil Steril*. 2010 Sep;94(4):1482–6.
28. Decanter C, Peigne M, Mailliez A, Morschhauser F, Dassonneville A, Dewailly D, et al. Toward a better follow-up of ovarian recovery in young women after chemotherapy with a hypersensitive antimüllerian hormone assay. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):483–7.
29. Anderson RA, Anckaert E, Bosch E, Dewailly D, Dunlop CE, Fehr D, et al. Prospective study into the value of the automated Elecsys antimüllerian hormone assay for the assessment of the ovarian growing follicle pool. *Fertil Steril*. 2015 Apr;103(4):1074–80.e4.
30. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, Time Course, and Determinants of Menstrual Bleeding After Breast Cancer Treatment: A Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2006 Mar 1;24(7):1045–51.
31. Sakurai K, Enomoto K, Amano S. Recovery of menstruation after long-term chemotherapy and endocrine therapy in pre-menopausal patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2011 Apr;137(4):615–20.
32. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Jun 1;26(16):2630–5.
33. Oktem O, Oktay K. Fertility preservation for breast cancer patients. *Semin Reprod Med*. 2009 Nov;27(6):486–92.
34. Lee S, Heytens E, Moy F, Ozkavukcu S, Oktay K. Determinants of access to fertility preservation in women with breast cancer. *Fertil Steril*. 2011 May;95(6):1932–6.
35. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 May;14(5):1718–29.
36. Minton SE, Munster PN. Chemotherapy-induced amenorrhea and fertility in women undergoing adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Control J Moffitt Cancer Cent*. 2002 Dec;9(6):466–72.
37. Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment serum anti-müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 May;96(5):1336–43.

38. Partridge A, Gelber S, Gelber RD, Castiglione-Gertsch M, Goldhirsch A, Winer E. Age of menopause among women who remain premenopausal following treatment for early breast cancer: long-term results from International Breast Cancer Study Group Trials V and VI. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2007 Jul;43(11):1646–53.
39. Bath LE, Wallace WHB, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod*. 2003 Nov 1;18(11):2368–74.
40. Hansen KR, Hodnett GM, Knowlton N, Craig LB. Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number. *Fertil Steril*. 2011 Jan;95(1):170–5.
41. La Marca A, Broekmans FJ, Volpe A, Fauser BC, Macklon NS, ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology--AMH Round Table. Anti-Müllerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Hum Reprod Oxf Engl*. 2009 Sep;24(9):2264–75.
42. Kil WJ, Ahn SD, Shin SS, Lee S-W, Choi EK, Kim JH, et al. Treatment-induced menstrual changes in very young (<35 years old) breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2006 Apr;96(3):245–50.
43. Jordan VC, Fritz NF, Langan-Fahey S, Thompson M, Tormey DC. Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long-term adjuvant therapy with tamoxifen as the single agent. *J Natl Cancer Inst*. 1991 Oct 16;83(20):1488–91.
44. Rosendahl M, Andersen CY, Ernst E, Westergaard LG, Rasmussen PE, Loft A, et al. Ovarian function after removal of an entire ovary for cryopreservation of pieces of cortex prior to gonadotoxic treatment: a follow-up study. *Hum Reprod*. 2008 Nov 1;23(11):2475–83.
45. Brzakowski M, Lourdel E, Cabry R, Oliéric M-F, Claeys C, Devaux A, et al. Épidémiologie du couple infertile. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2009 Jan;38:F3–7.
46. Letourneau JM, Melisko ME, Cedars MI, Rosen MP. A changing perspective: improving access to fertility preservation. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011 Jan;8(1):56–60.
47. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ, et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer*. 2012 Apr 1;118(7):1933–9.
48. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Katz A, Ai WZ, Chien AJ, et al. Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*. 2012 Mar 15;118(6):1710–7.

49. Haukvik UKH, Dieset I, Bjørø T, Holte H, Fosså SD. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2006 Sep;17(9):1428–33.
50. Bokemeyer C, Schmoll HJ, van Rhee J, Kuczyk M, Schuppert F, Poliwoda H. Long-term gonadal toxicity after therapy for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 1994 Mar;68(3):105–10.
51. Van der Kaaij MAE, van Echten-Arends J, Simons AHM, Kluin-Nelemans HC. Fertility preservation after chemotherapy for Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol*. 2010 Dec;28(4):168–79.
52. Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Kahn B, Bower JE. Breast cancer in younger women: reproductive and late health effects of treatment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Nov 15;21(22):4184–93.
53. Gilbert E, Emilee G, Ussher JM, Perz J. Sexuality after breast cancer: a review. *Maturitas*. 2010 Aug;66(4):397–407.
54. Kaaij MAE van der, Heutte N, Meijnders P, Abeilard-Lemoisson E, Spina M, Moser EC, et al. Premature Ovarian Failure and Fertility in Long-Term Survivors of Hodgkin's Lymphoma: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group and Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 20;30(3):291–9.
55. Dosso N, Robin G, Catteau-Jonard S, Pigny P, Leroy-Billiard M, Dewailly D. [Impact of serum Anti-Müllerian Hormone levels on the results of assisted reproductive technologies. Single-center retrospective study from 2011 cycles (ICSI and bilateral tubal obstruction excluded)]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2015 Jan;44(1):63–71.
56. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil Steril*. 2013 Feb;99(2):477–83.
57. Casadei L, Manicuti C, Puca F, Madrigale A, Emidi E, Piccione E. Can anti-Müllerian hormone be predictive of spontaneous onset of pregnancy in women with unexplained infertility? *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2013 Nov;33(8):857–61.
58. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2007 Mar;22(3):766–71.
59. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, Skakkebak NE, Andersson A-M, Main KM, et al. Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1602–8.e2.



60. Steiner AZ, Herring AH, Kesner JS, Meadows JW, Stanczyk FZ, Hoberman S, et al. Antimüllerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years. *Obstet Gynecol.* 2011 Apr;117(4):798–804.
61. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2014 Mar 26;12:26.
62. Fraisse T, Ibecheole V, Streuli I, Bischof P, de Ziegler D. Undetectable serum anti-Müllerian hormone levels and occurrence of ongoing pregnancy. *Fertil Steril.* 2008 Mar;89(3):723.e9–723.e11.
63. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, Leisenring WM, Stovall M, Weathers RE, et al. Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* 2013 Aug;14(9):873–81.
64. Dillon KE, Sammel MD, Ginsberg JP, Lechtenberg L, Prewitt M, Gracia CR. Pregnancy after cancer: results from a prospective cohort study of cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2013 Dec;60(12):2001–6.
65. Brunetti P-M, Morabia A, Campana A, Marcus-Steiff J. Étude biométrique du fonctionnement reproductif dans la population générale. Méthode et premiers résultats. *Popul Fr Ed.* 1994 Jan 1;49(1):27–60.
66. Querleu D, Spira A, Leridon H. Epidémiologie de la fertilité. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatatraitesgy00-02361](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/data/traitesgy00-02361) [Internet]. [cited 2015 May 20]; Available from: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/1939/resultatrecherche/6](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/1939/resultatrecherche/6)
67. Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Jun 1;27(16):2677–85.
68. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington G. Early menopause and infertility in females after treatment for childhood cancer diagnosed in 1964-1988 in Ontario, Canada. *Am J Epidemiol.* 1999 Aug 1;150(3):245–54.
69. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, Shullaih SA, Hoy E, Smith TL, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer.* 2004 Feb 1;100(3):465–9.
70. Everett C. Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice. *BMJ.* 1997 Jul 5;315(7099):32–4.
71. Gerber B, Dieterich M, Müller H, Reimer T. Controversies in preservation of ovary function and fertility in patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Mar;108(1):1–7.

72. Brind J, Chinchilli VM, Severs WB, Summy-Long J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 1996 Oct;50(5):481–96.
73. Huang Y, Zhang X, Li W, Song F, Dai H, Wang J, et al. A meta-analysis of the association between induced abortion and breast cancer risk among Chinese females. *Cancer Causes Control CCC*. 2014 Feb;25(2):227–36.
74. Lawrenz B, Henes M, Neunhoeffler E, Fehm T, Huebner S, Kanz L, et al. Pregnancy after successful cancer treatment: what needs to be considered? *Onkologie*. 2012;35(3):128–32.
75. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*. 2007 Jan 27;334(7586):194.
76. Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL. Pregnancy after breast carcinoma: the ultimate medical challenge. *Cancer*. 1999 Jun 1;85(11):2301–4.
77. Chabbert-Buffet N, Uzan C, Gligorov J, Delaloge S, Rouzier R, Uzan S. Pregnancy after breast cancer: a need for global patient care, starting before adjuvant therapy. *Surg Oncol*. 2010 Mar;19(1):e47–55.
78. This P. [Breast cancer and fertility: critical review, considerations and perspectives]. *Bull Cancer (Paris)*. 2008 Jan;95(1):17–25.
79. Bouyer J. Épidémiologie de la grossesse extra-utérine : incidence, facteurs de risque et conséquences. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatarevues03682315003200S78](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2/fr/data/revues/03682315003200S78) [Internet]. 2008 Sep 3 [cited 2015 May 21]; Available from: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/114883/resultatrecherche/1](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/114883/resultatrecherche/1)
80. Pagani O, Partridge A, Korde L, Badve S, Bartlett J, Albain K, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Sep;129(2):309–17.
81. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):323–39.
82. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth Outcome in Women with Previously Treated Breast Cancer—A Population-Based Cohort Study from Sweden. *PLoS Med* [Internet]. 2006 Sep [cited 2015 May 26];3(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1564170/>
83. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):277–85.
84. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, Craig A, Katz PP, Cedars MI, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer*. 2012 Sep 15;118(18):4579–88.

85. Schmidt KT, Andersen CY, ISFP Practice Committee. Recommendations for fertility preservation in patients with lymphomas. *J Assist Reprod Genet.* 2012 Jun;29(6):473–7.
86. Gauchet M. L'enfant du désir. *Champ Psy.* 2007;47(3):9.
87. Patrice P. Marie Ménoret, Les temps du cancer. *Sci Soc Santé.* 2000;18(2):143–5.

## **ANNEXES**

## Annexe 1 – Questionnaire

### Fertilité après la maladie

Chère Madame,

Vous avez été traitée par chimiothérapie pour un cancer.

Certains des traitements reçus peuvent altérer le fonctionnement des ovaires avec pour conséquence des troubles hormonaux et gynécologiques voir parfois une infertilité.

Il reste actuellement difficile de prévoir ces effets indésirables car peu d'études se sont intéressées aux aspects gynécologiques et reproductifs de "l'après cancer".

C'est pourquoi nous avons élaboré un questionnaire dédié à cette problématique et destiné à chacune d'entre vous.

Ce questionnaire restera bien sûr au sein de notre service, soumis au secret médical.

Nous vous demandons de bien vouloir y répondre en toute simplicité.

Ceci nous aidera à améliorer notre information et nos connaissances dans ce domaine.

Nous sommes conscients qu'un tel questionnaire pourrait réactiver chez vous certaines problématiques et nous restons à votre disposition pour en reparler et les aborder avec vous.

Nous vous remercions par avance pour votre participation.

L'équipe médicale de PMA de Jeanne de Flandre.

\*\*\*\*\*

En faisant ce test, je prends note que:

-Les données sont recueillies dans le cadre d'une étude dont le but vous est expliqué par l'équipe médicale.

-Je pourrais à tout moment exercer mes droits d'accès, de rectification et d'opposition auprès de A.Lormier, interne en médecine, chargée de cette étude.

-Je pourrais envoyer mes questions via le mail: [fertiliteapreslamaladie@gmail.com](mailto:fertiliteapreslamaladie@gmail.com).

Merci de nous retourner ce questionnaire que vous y participiez ou non.

**\*Obligatoire**

1. **Nom d'épouse**

\_\_\_\_\_

2. **Nom de jeune fille \***

\_\_\_\_\_

3. **Prénom \***

\_\_\_\_\_

4. **Date de naissance \***

\_\_\_\_\_

*Exemple : 15 décembre 2012*

**5. J'accepte de participer à ce questionnaire \***

Si "non", merci de valider le questionnaire en bas de page.

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, cessez de remplir ce formulaire.*

**6. Niveau d'étude**

*Une seule réponse possible.*

Niveau brevet

Niveau Bac

Etudes supérieures

**7. Statut marital**

*Une seule réponse possible.*

En couple avec vie commune

En couple sans vie commune

Célibataire

**8. Date de la fin de la chimiothérapie?**

\_\_\_\_\_  
*Exemple : 15 décembre 2012*

---

**Contraception**

---

**9. Date estimée des premières règles après la fin de la chimiothérapie?**

( si pas de contraception ou stérilet au cuivre ou préservatifs)

\_\_\_\_\_  
*Exemple : 15 décembre 2012*

**10. En ce moment prenez-vous une contraception? De quel type?**

*Une seule réponse possible.*

Je ne prends pas de contraception *Passez à la question 11.*

pilule (comprimés) *Passez à la question 15.*

anneau vaginal *Passez à la question 15.*

patch *Passez à la question 15.*

implant *Passez à la question 15.*

stérilet hormonal *Passez à la question 15.*

stérilet au cuivre *Passez à la question 11.*

préservatifs *Passez à la question 11.*

**Absence de contraception ou contraception non hormonale**

(stérilet au cuivre, préservatifs ou pas de contraception)

**11. Etes vous réglée?**

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

**12. Vos cycles sont:**

*Une seule réponse possible.*

- Réguliers: tous les 28 à 35 jours  
 Courts: tous les 26 jours ou moins  
 Longs: tous les 35 jours ou plus  
 Anarchiques: vous saignez n'importe quand  
 Absents: vous n'avez pas saigné depuis plusieurs mois

**13. Ressentez vous les symptômes suivants:**

*Plusieurs réponses possibles.*

- Bouffées de chaleur  
 Baisse du désir sexuel  
 Sécheresse vaginale  
 Maux de tête  
 Tensions mammaires  
 Fatigue  
 Symptômes dépressifs (tristesse...)

**14. Commentaire libre**

---

---

---

---

---

**Fertilité****15. Votre cancérologue vous a-t-il donné l'autorisation de débuter une grossesse?**

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

**16. Essayez-vous d'avoir un enfant?**

(considérer aussi les grossesses non abouties telles que fausses couches...)

*Une seule réponse possible.*

Je n'essaie pas d'être enceinte car je ne le souhaite pas pour le moment

*Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 30.*

Je n'essaie pas d'être enceinte pour le moment car j'ai eu un/des enfant(s) depuis la fin de ma chimiothérapie

*Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 18.*

Je n'essaie pas d'être enceinte car j'ai peur du fait de ma maladie

*Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 30.*

Je n'essaie pas car je n'ai pas l'accord du cancérologue

*Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 30.*

J'ai essayé d'être enceinte sans succès, je n'essaie plus

*Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 25.*

J'essaie d'être enceinte mais je ne le suis pas encore

*Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 25.*

Je suis enceinte

*Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 18.*

J'ai été enceinte depuis la fin de ma chimiothérapie

*Après avoir répondu à la dernière question de cette section, passez à la question 18.*

**17. Commentaire libre**

---

---

---

---

---

**Je suis enceinte ou j'ai été enceinte depuis la fin de la chimiothérapie**



## 18. Issues de vos grossesses

Une seule réponse possible par ligne.

	Fausse couche	Interruption volontaire de grossesse	Interruption médicalisée de grossesse	Grossesse extra utérine	Accouchement
Première grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deuxième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Troisième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quatrième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cinquième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sixième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Septième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huitième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## 19. Combien de temps avez-vous attendu avant d'être enceinte depuis l'arrêt de votre contraception?

(ou depuis votre grossesse précédente si pas de reprise de contraception)

Une seule réponse possible par ligne.

	Moins de 6 mois	6 mois à 1 an	1 an à 1 1/2 an	1 an à 2 ans	2 ans à 2 1/2 ans	2 ans à 3 ans	3 ans à 3 1/2 ans	3 ans à 4 ans	4 ans à 4 1/2 ans	4 ans à 5 ans	plus de 5 ans
Première grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Deuxième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Troisième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Quatrième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cinquième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sixième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Septième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Huitième grossesse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## 20. Commentaire libre

---



---



---



---



---

## **Si vous avez eu un ou plusieurs bébés**

---

21. Précisez leur poids et leur taille à la naissance

---

---

---

---

---

22. date de naissance du premier bébé

*Exemple : 15 décembre 2012*

23. date de naissance du deuxième bébé

*Exemple : 15 décembre 2012*

24. Commentaire libre

---

---

---

---

---

*Passez à la question 27.*

## **Je ne suis pas enceinte mais j'essaie ou j'ai essayé d'être enceinte**

25. Depuis combien de temps essayez-vous d'être enceinte depuis l'arrêt de la contraception?

*Une seule réponse possible.*

- Moins de 6 mois
- Entre 6 mois et 1 an
- Entre 1 an et 1 an 1/2
- Entre 1 an 1/2 et 2 ans
- Entre 2 ans et 2 ans 1/2
- Entre 2 ans 1/2 et 3 ans
- Plus de 3 ans

## 26. Commentaire libre

---

---

---

---

---

Passez à la question 27.

**Traitement pour vous aider à obtenir une grossesse**

## 27. Avez-vous pris ou prenez-vous un traitement pour vous aider à obtenir une grossesse?

Plusieurs réponses possibles.

- Non
- Oui, stimulation de l'ovulation (Clomid ou injections)
- Oui, insémination intra-utérine
- Oui, fécondation in vitro

## 28. Si oui, combien de tentatives?

---

---

---

---

---

## 29. Commentaire libre

---

---

---

---

---

Passez à la question 30.

**Observatoire de la fertilité**

## 30. Avez-vous trouvé utile le suivi dans le cadre de l'observatoire de la fertilité?

Une seule réponse possible.

- Oui
- Non    *Après avoir répondu à la dernière question de cette section, cessez de remplir ce formulaire.*

31. Trouvez-vous que les consultations à Jeanne de Flandre étaient:

*Une seule réponse possible.*

- Trop fréquentes  
 Pas assez fréquentes  
 Adaptées

32. Comment estimez-vous les informations données par l'équipe de cancérologie?

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	
Très insatisfaisantes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Très satisfaisantes

33. Comment estimez-vous les informations données par le médecin / sage femme de l'observatoire de la fertilité?

*Une seule réponse possible.*

	1	2	3	4	5	
Très insatisfaisantes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Très satisfaisantes

34. Résumez en quelques mots le bénéfice que vous a apporté le suivi dans la cadre de l'observatoire de la fertilité:

(si vous avez d'autres commentaires ou suggestions n'hésitez pas à le noter ci dessous)

---

---

---

---

---

**Merci pour votre participation!**

---

## Annexe 2 – Synthèse des résultats

Description de la population		Patientes incluses		<b>112</b>	
		Nombre d'années en moyenne de la fin de leur chimiothérapie		<b>4.3 ans</b>	
		Age moyen au moment de l'inclusion dans le follow-up		<b>26.3 ans</b>	
		Age moyen au moment de l'étude		<b>32.3 ans</b>	
		Taux de participation		<b>69.1%</b>	
		Nombre de patientes atteintes de lymphome (52 traitées par protocole fort et 38 par protocole faible)		<b>90</b>	
		Nombre de patientes atteintes de cancer du sein		<b>22</b>	
Résultats	Cycles	Retour de cycle en moins de 6 mois	Cancer du sein	<b>70%</b>	
			Lymphome traité par protocole fort	<b>57.1%</b>	
			Lymphome traité par protocole faible	<b>82.1%</b>	
		Pourcentage de patientes avec lymphome traité par protocole fort ne retrouvant toujours pas de cycles à plus de 12 mois			<b>10.7%</b>
	AMH	Taux moyen d'AMH	Au moment du diagnostique	<b>23.6 pmol/L</b>	
			A la fin de la chimiothérapie	<b>14.7 pmol/L</b>	
		A +18/24 mois AMH >10 pmol/L	Cancer du sein (n=10)	<b>50%</b>	
			Lymphome traité par protocole fort (n=16)	<b>34%</b>	
			Lymphome traité par protocole faible (n=25)	<b>76%</b>	
		A +18/24 mois 3 pmol/L < AMH < 10 pmol/L	Cancer du sein (n=11)	<b>50%</b>	
			Lymphome traité par protocole fort (n=36)	<b>66%</b>	
			Lymphome traité par protocole faible (n=13)	<b>24%</b>	
		A +18/24 mois AMH < 3 pmol/L	Cancer du sein (n=1)	<b>5%</b>	
			Lymphome traité par protocole fort (n=21)	<b>46%</b>	
	Lymphome traité par protocole faible (n=3)		<b>9%</b>		
	Grossesses et issues	Délai d'obtention de la première grossesse après traitement ≤ 6 mois	Cancer du sein	<b>89%</b>	
			Lymphome traité par protocole fort	<b>95%</b>	
			Lymphome traité par protocole faible	<b>50%</b>	
		Taux de grossesse	Lymphome	<b>80%</b>	
			Cancer du sein	<b>82%</b>	
		Pourcentage de grossesses avec une AMH ≤ 3 pmol/L parmi les femmes traitées par protocole fort.			<b>38%</b>
		Nombre d'accouchements (soit 49% des issues des grossesses cumulées)			<b>33</b>
		Nombre de patientes enceintes au moment de l'étude (16% des issues des grossesses cumulées)			<b>11</b>
		Taux de FCS lors de la première grossesse	Cancer du sein	<b>71%</b>	
			lymphome traité par protocole fort	<b>29%</b>	
	lymphome traité par protocole faible		<b>25%</b>		
	Description des enfants nés	Poids et taille moyen à la naissance	Cancer du sein	<b>2.8 kg/47.7 cm</b>	
Lymphome traité par protocole fort			<b>3.03 kg/48.8 cm</b>		
Lymphome traité par protocole faible			<b>3.35 kg/48.4 cm</b>		
Aucune anomalie congénitale retrouvée			<b>0</b>		
Nombre de naissances prématurées			<b>5</b>		
Préservation	Pourcentage de patientes ayant eu recours à une préservation de leur fertilité avant chimiothérapie			<b>25%</b>	
	Pourcentage de patientes ayant réutilisé leurs ovocytes ou embryons			<b>7%</b>	

## Annexe 3 – Intérêt du suivi dans l'observatoire ressenti par les patientes de l'étude

- Super disponibilité. Merci pour le message d'espoir qui m'a aidé à mieux vivre ma maladie.
- Faire plus d'informations sur l'existence de l'observatoire de la fertilité
- J'ai beaucoup apprécié les consultations avec le dr Decanter.
- Bonne disponibilité.
- J'ai participé à l'observatoire plutôt pour que cela serve à d'autres que pour moi... j'ai arrêté le suivi à Jeanne de Flandres en cours de route car cela me remettait dans le contexte de ma maladie, même après mon traitement. l'envie de tourner la page était plus importante que celui de participer à la recherche. votre travail reste primordial, merci.
- Message d'espoir. Aide à combattre la maladie.
- Cela m'a apporté un bien être personnel de pouvoir aider les autres femmes dans le futur en participant à ce suivi. A ce moment là j'étais déjà certaine de ne pas vouloir avoir d' autres enfants (en ayant déjà 2).Intéressant de d'avoir des informations pour mieux comprendre ce qui se passait dans mon corps aussi.
- Cela m'a aidé à garder ma féminité par le biais de savoir que le fait de procréer était encore possible. L'empathie, l'accompagnement était super.
- Cela m'a permis de reprendre confiance en moi et d'avancer dans ma vie et de pouvoir a ce jour essayer d'avoir un enfant, toutes les questions posées ont toujours eu une réponse. très bon encadrement cela me rassure à ce jour d'être toujours suivie car besoin d'aller à ces rendez vous et toujours de nouvelles questions se posent.
- Rassurée. Espoir pour combattre; aider les femmes dans le même cas.
- Bon suivi/ permet de bien suivre le fonctionnement des ovaires
- Voir si tout allait bien pendant et après le traitement; Rassurée
- Rassurant. Bien de connaître les conséquences sur les ovaires.
- Ce suivi m'a permis de comprendre ce que personne à l'hôpital ne m'avait expliqué. Je ne savais même pas qu'une chimio aurait un impact sur ma fertilité avant ces rendez vous à Jeanne de Flandres. Ils m'ont permis de me rassurer un peu sur l'avenir.
- J'ai apprécié la prise en charge et le suivi dans le cadre de l'observatoire de la fertilité car assumer l'annonce du cancer et le traitement est une chose déjà difficile mais si en plus, la maladie et le traitement vous privent d'une partie de ce qui fait de vous une femme, une mère; cela devient une épreuve supplémentaire. Ce suivi vous rassure, vous savez où vous en êtes en terme de fertilité. Ce suivi est nécessaire pour ne pas perdre plus de temps dans l'éventualité d'une grossesse. L'équipe est à l'écoute et agréable. Merci de m'avoir suivi pendant ces années difficiles de ma vie.
- Être prise en compte en tant que femme. Espoir de vie qui continue, de pouvoir ensuite transmettre la vie.

- Très rassurant. Avoir beaucoup d'informations. Espoir de savoir qu'avoir un bébé serait probablement possible, c'était un besoin pr moi.
- Avoir une écoute sur le besoin/envie de bébé après la chimio. Aide à combattre la maladie. Besoin essentiel de donner la vie. Rassurant d'avoir des bilans et explications
- Rassurant même quand c'est peine perdue. Il y a toujours un espoir si petit soit-il.
- Savoir où on en est
- Le suivi à Jeanne de Flandre par Madame DECANter durant mon traitement a été indispensable. S'il est difficile et un peu abstrait à 18 ans de parler de fertilité, il apparaît néanmoins très important d'être sensibilisé et préparé à des éventuelles difficultés à concevoir des enfants pour l'avenir. Ce suivi permet de se sentir en sécurité. J'espère pouvoir donner espoir aux femmes qui subiront le même traitement et avoir d'autres enfants. Je reste à votre disposition pour toute information complémentaire et remercie une fois de plus Madame DECANter pour la qualité de ses services apportés durant cette période difficile.
- Rassurant et avec un personnel disponible et à l'écoute.
- Intérêt de l'après chimio pour savoir où j'en étais dans ma fertilité. Etre accompagné sur ce sujet, pouvoir échanger
- Angoisse de ne pas retrouver ses règles. Règles=être comme tout le monde. Aurait aimé avoir un suivi plus long pour information sur les cycles et sur la contraception. Je me suis sentie un peu perdue à l'arrêt des consultations.
- Le suivi m'a permis d'avoir un interlocuteur pour répondre à mes questions et mes inquiétudes. Je regrette juste qu'il n'ait pas continué plus longtemps.
- Rassuré de savoir que ça pouvait re fonctionner après.
- Beaucoup de soucis, incompréhension, informations contradictoires. Manque de prise en compte en tant que patient. N'avait pas conscience que sa fertilité pouvait être anéantie par la chimio. Une chance d'avoir pu bénéficier d'une préservation.
- J'ai pu comprendre ce qui se passait dans mon corps et des solutions d'avenir m'ont été proposées. Ce qui m'a permis de garder espoir d'une future grossesse après ces traitements.
- Très important pour moi. cela m'a permis de me rassurer et de répondre à mes questions
- En ces périodes de doute et d'incertitude concernant la possibilité de tomber enceinte j'ai trouvé auprès des équipes d'aide à la procréation à la fois les informations nécessaires dont j'avais besoin, un suivi ainsi que réconfort.
- J'ai été suivie jusqu'à l'observation de mon rétablissement complet, les personnes rencontrées ont toujours été très sympathiques et m'ont bien expliquées la situation.
- Garder en vue la possibilité d'une grossesse malgré les chimio.
- m'a permis d'avoir ma fille . fertilité plus importante qu'avant.
- A ce jour je n'ai aucune information sur le sujet, à savoir si je peux être fertile suite au traitement... Ça sera la "surprise" quand je ferai le choix d'avoir des enfants, pour le moment j'essaie de ne pas y penser...

- Soutien en tant que femme et future maman car toujours positif, il y avait toujours un espoir. J'étais contre la préservation car vu au moment d'une rechute, épuisée et abattue par l'annonce de la rechute, je l'ai fait pour mon mari.
- Soulagement de savoir que ce serait possible d'avoir des bébés après mais la priorité à ce moment était de guérir pour m'occuper de mon fils de 2 ans au moment du diagnostic.
- Si je n'avais pas eu le suivi de Mme Decanter, je n'aurais pas eu de protection ovarienne pendant la chimio. On peut dire que je ne sais pas ce que serai ""devenus"" mes ovaires....maintenant j'ai 2 magnifiques filles. Merci
- Le docteur Decanter m'a beaucoup rassuré et a vraiment fait un superbe travail du point de vue médicale et également humain.
- L'un des bénéfices importants a été la prise en considération, en effet lorsqu'on nous annonce à 20 ans que la chimio proposée peut nous rendre stérile c'est d'abord un choc, certainement la pire conséquence de la maladie pour moi, par chance mon onco-hémato de St Vincent de Paul (le Pr Rose) est très investi dans son métier et connaissait le service de préservation ovarienne et plus particulièrement le médecin qui m'a suivie à JDF, il m'a donc pris rdv avec elle et cette dernière m'a orientée vers le protocole consistant à mettre mes ovaires au repos via des piqûres régulières. Le fait que le ""souci"" de l'infertilité ne soit pas une fatalité a été une bouée d'un point de vue psychologique car l'espoir était permis. Je me suis sentie écoutée humainement parlant, je n'étais pas qu'une patiente à soigner mais aussi une personne qui aimerait avoir des enfants si elle le souhaite par la suite et l'entourage médical a tout fait pour, ce paramètre a été pris en considération par conséquent moi aussi. Le personnel mettait en confiance et était sympathique bien qu'il ne soit pas agréable d'avoir régulièrement des étudiants présents qui ""scrutent"" ce qui se passe, le problème avec les CHU. La sage femme Servanne Ogez a été remarquable à la fois humainement et professionnellement, elle m'a beaucoup mise à l'aise et cela faisait du bien. Il y a également eu un suivi par la suite, ce qui est appréciable car nous ne sommes pas laissées pour compte une fois les chimios et le protocole terminés, l'importance du facteur humain semble présent. Et c'est sûrement grâce à cette mise au repos hormonal que je suis aujourd'hui enceinte de 15SA, s'il y a eu un bénéfice majeur pour moi c'est surtout ici qu'il se trouve.
- J'ai eu la chance d'être bien suivie par le docteur Gallo avant ma chimio et par les différentes sages-femmes qui ont toujours expliqués clairement les choses. Je souhaiterais avoir un retour de cette enquête (si possible)
- Il a été très bénéfique pour moi, car je pense que la chose la plus importante pour une femme est de donner la vie et de savoir qu'il a des risques de stérilité avec certain cancer à cause des traitements pour moi ce fut important qu'une équipe de médecins me suivent et face le nécessaire pour préserver le plus possible mon anatomie et surtout me soutienne dans les moments difficiles avec réconfort et explications.
- J'ai vu le Dr Decanter et une sage-femme deux fois pour faire des mesures de je-ne-sais-plus-quoi. Les explications étaient plutôt succinctes, suffisantes pour comprendre, mais peu



rassurantes et n'envisageant aucunement un retour à la normale. Depuis je suis suivie en ville.

- Ayant eu un hodgkin stade 2Bb en 2009, j'ai trouvé le suivi assez bon, même si j'aurais aimé être un peu mieux conseillée à l'époque, avec peut être des rdv un peu plus fréquents. J'ai particulièrement bien aimé le suivi avec la sage femme Servane Hogeze.
- Ce suivi a apporté beaucoup de réponses à mes questions, à la peur de ne pouvoir être parents. Mais également une écoute sur mes angoisses et mes problèmes. J'ai été bien entouré durant toute ma convalescence par une super équipe. Merci
- Suivi de l'évolution de l'activité ovarienne satisfaisant lors des consultations. Je regrette que les résultats n'aient été communiqués que lors des consultations et non pas à réception des résultats (= plusieurs mois de décalage entre analyse et résultats +interprétation par Dr). Je regrette aussi le non accompagnement pour traiter les effets secondaires de la pré ménopause (conseils, traitements) et explications /accompagnement psychologique car cela est très difficile à vivre.
- ils expliquent bien et nous sommes bien suivis
- Avec le recul cela m'a permis de comprendre ce qu'il se passait dans mon corps. En revanche je n'ai plus souhaité venir en consultation voir l'évolution car à chaque fois que je repartais j'étais en pleurs et le moral au plus bas. Le fait de savoir que je ne pouvais plus avoir d'enfants me détruisait moralement maintenant je me suis fait une raison.
- Moins d'angoisse de savoir qu'avoir un deuxième enfant serait possible. ma force a été d'avoir ma fille. Merci pour la bonne prise en charge!
- Très inquiète quand on m'a annoncé que je pourrais éventuellement être stérile, j'avais vraiment besoin d'un suivi régulier avec mon gynécologue qui m'a vraiment réconforté . Maintenant je suis arrivée au stade des 3 ans de rémissions donc plus de suivis.
- Grâce au suivi pour la fertilité, j'ai pu m'apercevoir que mes "vraies" règles étaient revenues et me suis lancée aussitôt dans une tentative de grossesse puisqu'on ne savait pas combien de temps encore j'allais avoir de cycles. Je vous en remercie énormément
- J'ai été suivi par Mme Hogeze sage femme. Personne très agréable très à l'écoute. Très bon suivi!
- Ce suivi m'a permis d'être rassuré et d'avoir des réponses à mes questions à ce moment là.
- Rassuré de savoir que c'était possible d'avoir un bébé par la suite, mais ce n'était à ce moment là pas une idée très préoccupante.
- Avait le souhait d'avoir un deuxième enfant au moment du diagnostic, aide surtout après la fin de la chimio à avoir un espoir.
- Pour ma part, j'ai été quelque peu perturbée lors d'une échographie des ovaires quand la personne qui me faisait l'examen m'a dit de manière choquée qu'elle ne retrouvait pas beaucoup d'ovocytes. J'en ai informé Dr Decanter, et je pense qu'il faudrait à l'avenir essayer d'être plus diplomate, ou ne rien dire plutôt que de ""déprimer"" la patiente après l'examen. Les rendez-vous de consultation eux se sont très bien passés!

- Utile mais contraignant. Tous les 3 mois trop. Habite loin pour juste prise de sang. Explications au sujet du futur. Évolution visualisée. Encourageant.
- Pas assez fréquents :Espère voir les chiffres Amh remonter plus souvent. Savoir si on peut avoir un enfant par la suite. Evolution fertilité après maladie. Rdv plutôt positif.
- Cela m'a permis de constater les dégâts d'une chimio sur le fonctionnement ovarien. chose qui était cachée à oscar lambret. cela m'a également permis de trouver des solutions ensemble pour me permettre plus tard d'être maman
- Confiance en SF puis déçue n'avais plus le mail mais rassurant , a l'écoute, non prise en charge de la sécheresse vaginale non évoqué.
- Espoir, objectif pour la suite, rassurée de savoir que c'était possible, je me suis sentie épaulée, écoutée.
- S'est sentie accompagnée, soutenue par l'équipe dans le souhait d'être maman, analyse des tissus ovariens: pas de possibilité de greffe par la suite: terrible nouvelle aussi dur que l'annonce du lymphôme.
- J'ai été dans l'obligation d'annuler un rdv une fois suite aux intempéries, on devait me recontacter pour un prochain rdv mais je n'ai jamais été à nouveau convoquer .....De plus, le service maternité & suivi par une sage femme n'est en aucun cas adapté pour les patientes qui souffrent du cancer. Imaginez vous, vous retrouvez en salle d'attente, aux cotés de femmes enceintes & heureuses prêtes à mettre au monde un enfant et vous en luttant pour garder votre vie . Face à face avec un bonheur dont vous n'aurez peut être pas la chance de concrétiser ....A MÉDITER !!
- Ovariectomie:espoir aujourd'hui car au moment du suivi n'en voyais pas trop l'intérêt, préoccupée par ma maladie et ne pensais pas aux bébés car dernier BS: AMH très bas, pas très positif
- J'ai eu des réponses à toutes les questions que je me posais. Tout m'a été bien expliqué. Un suivi adapté avec des conseils. Depuis l'arrêt du traitement, tout est rentré dans l'ordre.
- Réconfort car par la suite possibilité d'avoir des enfants, je n'étais donc pas stérile. réassurance, écoute.
- J'ai eu un bon suivi lors de ma maladie, mais après j'ai été suivi par mon gynécologue personnel.
- Ce suivi m'a beaucoup rassuré quant à mon envie d'avoir des enfants plus tard. J'ai compris qu'il n'y aurait pas de problème et que la maladie était derrière moi.
- ce suivi m'apporte d'être maman!
- Cela m'a rassuré, et m'a permis de mieux appréhender les choses et de comprendre qu'il fallait absolument ce genre d'études.
- Malgré la maladie, la peine que j'ai ressentie lorsqu'on m'a dit que je pouvais devenir stérile, malgré que j'ai subi une ovariectomie d'un ovaire je me suis toujours senti écoutée, entourée. Lorsque j'ai pris rendez vous 5 ans plus tard, pour savoir où en étais ma réserve ovarienne, tout a été mis en œuvre pour effectuer mes examens. Je remercie d'ailleurs toute l'équipe de m'avoir aussi bien entourer.

- Au moment où j'ai eu ma maladie je ne désirais plus d'enfants donc le traitement ne m'a fait en aucun cas peur pour la suite. De plus l'équipe à Jeanne de Flandres a été parfaite, très rassurante.
- Toute l'équipe m'a toujours consolée et à toujours répondu à mes questions en toute franchise . Ce suivi m'a beaucoup aidé à comprendre et accepter ma maladie surtout concernant mon envie d'être maman. Je tenais vraiment à vous dire merci vous êtes super.
- Ils ont répondu dès le premier rdv aux questions que je me posais. Le médecin et surtout la sage femme (servane je pense) étaient très disponibles.
- Le suivi me rassure autant qu'il m'inquiète car j'ai des explications claires sur ce qu'il se passe dans mon corps en ce moment mais, en même temps, je suis toujours dans l'attente d'évolutions non prévisibles. J'ai eu un traitement compensateur à l'oestrogène qui m'a beaucoup aidée lors de mes symptômes de pré ménopause. (bouffées de chaleur, stress, tristesse fatigue). Je me sens épaulée et comprise par le Dr Décanter. Mais il est encore très difficile d'avoir des réponses claires sur mon avenir.
- Lors de la première phase de la maladie, j'ai eu l'impression que la préservation de la fertilité était considérée. Dès la première rechute le sujet n'a même plus été évoqué et la ménopause m'a été annoncée comme inéluctable.
- Ce suivi m'a permis d'endormir mes ovaires par injection pendant ma chimio et de pouvoir envisager une grossesse cette année.
- Le suivi m'a permis de pouvoir être au courant des effets de la chimio, de suivre la reprise de mon activité hormonale et de pouvoir avoir des réponses aux problèmes que j'ai pu rencontrer.
- j'ai été très bien suivi par l'équipe médicale et paramédicale
- Ce suivi m'a beaucoup apporté car il m'a avant tout rassurée en m'informant précisément , et en mettant en place les protocoles qui me permettront à terme je l'espère que nous puissions avoir un enfant. Mais avant tout cela c'est aussi l'écoute et le professionnalisme ainsi que l'attention et la gentillesse des médecin et des personnels très compétents qui m'entourent et me suivent qui m'ont apporté de pouvoir avancer avec sérénité dans notre projet d'avoir un enfant après la maladie.
- Je me suis sentie considérée en tant que femme et non plus en tant que malade. Ce suivi m'a aussi permis de me préparer à faire le deuil d'une autre grossesse et à devoir faire ce deuil moins brutalement. C'était le seul endroit, lors de mes traitements, où je pouvais poser des questions et où j'étais écoutée. Un grand merci.
- J'ai appréciée d' être suivie et informée par des personnes spécialisées et compétentes. un personnel très abordable qui répond au mieux à nos questions et explique les effets de la chimiothérapie sur les éventuelles grossesses ultérieures.
- Bonne explication et mots adaptés lors de la première consultation avant le début de la chimiothérapie.
- Cela m'a rassurée quant à l'avenir éventuel d'une grossesse. Le personnel a été de plus très à l'écoute et parfait en qualité de relationnel.

- Je ne suis qu'au tout début du suivi pour envisager une grossesse, nous ne sommes plus dans le théorique mais dans le concret, dans la mesure où mon oncologue a donné son accord. Je ne prends plus de traitement depuis mai 2014. J'ai sollicité dès le début de ma maladie le Centre Jeanne De Flandres puisque mon premier souhait était d'envisager une préservation ovarienne adaptée à ma pathologie. J'ai toujours obtenu une entière satisfaction face à mes questions et mes incertitudes. L'équipe et notamment le Dr DECANter ont toujours été très à l'écoute et bienveillant à mon égard ce qui est particulièrement rassurant.

## Annexe 4 – Forces et limites de l'étude

Forces	Limites
<ul style="list-style-type: none"><li>• Age moyen représentatif des femmes en âge de procréer</li><li>• Etude prospective</li><li>• Etude qui va se poursuivre</li><li>• Peu de perdu de vue (30.9% n'ayant pas répondu au questionnaire)</li><li>• Vision globale de la fertilité après la maladie</li><li>• Un réel intérêt en pratique clinique courante</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Recueil de données par questionnaire qui entraîne des biais inévitables.</li><li>• Faible effectif de patientes avec cancer du sein en comparaison au grand nombre de patientes avec lymphome incluses dans notre étude.</li><li>• Large disparité des protocoles reçus et regroupés dans le groupe protocole fort</li><li>• Faible recul au moment de notre étude (à 4.3 ans en moyenne de la fin de la chimiothérapie)</li><li>• Statistiques non complexes.</li></ul>



**AUTEUR : Lormier-Collet Anne**

**Date de Soutenance : Jeudi 2 juillet 2015**

**Titre de la Thèse : Suivi à long terme de la fonction de reproduction des femmes survivantes de cancer au sein de l'observatoire de la fertilité de Lille**

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement : Préservation de la fertilité**

**DES : Médecine Générale**

**Mots-clés : femmes, cancer, sein, lymphome, chimiothérapie, grossesse, fertilité**

**Résumé :**

**Contexte :** De nombreux protocoles de chimiothérapie sont gonadotoxiques. Ils ont pour conséquence une diminution de la réserve ovarienne plus ou moins importante en fonction de différents paramètres. Le sujet de la fertilité de l'après cancer est devenu un critère essentiel de qualité de vie de ces patientes survivantes grâce à l'amélioration des thérapeutiques.

**Objectif :** Le but est d'étudier d'un point de vue clinique la fertilité des femmes survivantes de cancer du sein ou de lymphomes traités soit par protocole fort (avec agents alkylants) soit par protocole faible.

**Matériels et méthodes :** Etude longitudinale, prospective monocentrique avec recueil de données sous forme de questionnaire et suivi de l'AMH après chimiothérapie de 112 patientes, à plus de 2 ans de la fin de leur chimiothérapie, suivies au sein de l'observatoire de la fertilité du CHRU de Lille entre 2000 et 2012.

**Résultats :** On observait un retour des cycles à moins de 6 mois de la fin de la chimiothérapie pour 70% des patientes avec cancer du sein, pour 57.1% de celles avec lymphome traité par protocole fort, et pour 82.1% de celles avec lymphome traité par protocole faible. A plus de 12 mois, 10.7% des patientes traitées par protocole fort ne retrouvaient toujours pas de cycles. Le délai d'obtention de la première grossesse après traitement était de moins de 6 mois pour 89% des patientes avec cancer du sein, de 95% pour celles traitées par protocole fort, et de 50% pour celles traitées par protocole faible. Le taux d'AMH restait indosable ( $\leq 3$  pmol/L) à +24 mois de la fin du traitement pour 5% des patientes avec cancer du sein, 46% de celles traitées par protocole fort et 9% de celles traitées par protocole faible. 38% des grossesses de femmes traitées par protocole fort survenaient avec un taux d'AMH indosable. Les taux de grossesse étaient de 80% pour les patientes avec lymphome et de 82% pour celles avec cancer du sein. Les taux de FCS lors des premières grossesses étaient de 71% pour les femmes avec cancer du sein, de 29% pour celles traitées par protocole fort et de 25% pour celles traitées par protocole faible.

**Conclusion :** Notre étude préliminaire apporte une vue d'ensemble de la fertilité après cancer mettant en évidence des taux de grossesses spontanées élevés et ce malgré parfois des taux d'AMH indosables. Nos résultats vont permettre d'améliorer l'information délivrée aux patientes consultant à l'observatoire sur leur chance de grossesse mais aussi d'ajuster nos stratégies de préservation de la fertilité.

**Composition du Jury :**

**Président : Pr Didier Dewailly**

**Assesseurs : Pr Raymond Glantenet**

**Dr Christine Decanter**

**Dr Sophie Catteau-Jonard**

**Directeur de thèse : Dr Aude Bruyneel**